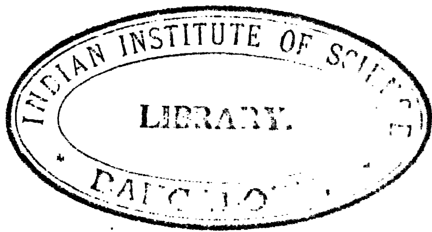

INDIAN INSTITUTE OF
LIBRARY.

Die Pflanzenalkaloïde

und

ihre chemische Konstitution

von

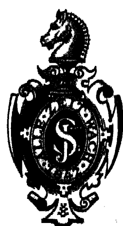
Dr. Amé Pictet
Professor an der Universität Genf.

In deutscher Bearbeitung

von

Dr. Richard Wolffenstein
Privatdozent an der Königlichen Technischen Hochschule Berlin.

Zweite verbesserte und vermehrte Auflage.



Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1900.

Druck der Kgl. Universitäts-Druckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Inhaltsverzeichnis.

Abkürzungen.

A.	Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie.
A. ch.	Annales de chimie et de physique.
A. Pharm.	Archiv der Pharmacie.
B.	Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
Bl.	Bulletin de la Société chimique de Paris.
C. r.	Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences.
G.	Gazzetta chimica italiana.
J.	Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie.
J. pr.	Journal für praktische Chemie.
M.	Monatshefte für Chemie.
R.	Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas.
Soc.	Journal of the chemical Society.

Einleitung.

Als Alkaloïde bezeichnen wir alle organischen Basen, die sich im Pflanzenorganismus bilden.

Diese Definition ist wohl begründet, trotzdem sie den Alkaloïden keine einheitliche und scharf begrenzte Stellung in dem System der organischen Verbindungen einräumt, sondern nur auf die Entstehungsart Bezug nimmt.

Ein Versuch, aus der Gruppe der Alkaloïde eine natürliche Klasse des chemischen Systems zu bilden, wurde 1880 von Königs [1]) unternommen.

Die Untersuchungen über die Konstitution dieser Verbindungen hatten nämlich gezeigt, dafs, wenn auch nicht alle, so doch eine grofse Zahl derselben als letztes Zersetzungsprodukt eine und dieselbe Base, das *Pyridin* lieferten. So schien es denn auch erlaubt zu sein, sie als Abkömmlinge dieses Körpers anzusehen, mit demselben Recht wie sich die aromatische Reihe vom Benzol ableitet und die Fettreihe vom Methan.

Darum machte Königs den Vorschlag, von der Gesamtheit der vegetabilischen Basen nur die *Pyridinderivate* als Alkaloïde zu bezeichnen.

Diese Einteilung fand den lebhaften Beifall der Chemiker und sie hatte auch in der That etwas sehr Bestechendes; durch sie wurde eine wichtige Gruppe organischer Verbindungen in streng wissenschaftlicher Weise eingeteilt, und dieser Vorteil überwog bei weitem die Bedenken, dafs man dann aus der Zahl der Alkaloïde einige zu jener Zeit allerdings wenig zahlreiche Alkaloïde — Caffeïn, Cholin, Betaïn, Sinapin, Muscarin etc. — streichen mufste, deren Molekül keinen Pyridinring enthielt.

In der ersten Auflage dieses Buches hatten auch wir diesen Standpunkt eingenommen; heute glauben wir es nicht mehr thun zu dürfen, denn viele und wichtige Untersuchungen der letzten Jahre über die Basen vegetabilischen Ursprungs haben die Zahl derjenigen, die keine

[1]) Königs, *Studien über die Alkaloïde*, München 1880.

Pyridinabkömmlinge sind, bedeutend vermehrt. An der Spitze dieser denen man nach der Einteilung von Königs den Namen Alkaloïd aberkennen müſste, steht das Morphin, gerade diejenige Verbindung, die zuerst als Alkaloïd erkannt worden ist. Auch haben neuere Arbeiter weiterhin ergeben, daſs von den basischen Bildungsprodukten einer und derselben Pflanze (Opium) sich die einen vom Pyridin ableiten, die anderen nicht Schlieſslich scheinen die vegetabilischen Alkaloïde komplizierterer Struktur, deren Konstitution noch nicht völlig aufgeklärt ist nur teilweise Pyridinabkömmlinge zu sein.

Es ist daher jetzt wohl angebracht wieder auf die ursprüngliche Bedeutung des Wortes Alkaloïd zurückzugreifen und diese Bezeichnung *unterschiedslos* auf alle natürlichen organischen Basen anzuwenden, und darunter nicht mehr nur eine einzige chemische Gruppe zu verstehen

Wir betrachten also auf den folgenden Seiten den Ausdruck *vegetabilische Base* als vollkommen gleichbedeutend mit *vegetabilischem Alkaloïd* und verstehen darunter die Gesamtheit der Stoffe, die aus den Pflanzen direkt gewonnen werden, und die die Eigenschaft haben sich mit Säuren unter Bildung von Salzen zu vereinigen.

Durch diese neue Definition des Wortes Alkaloïd hat unser Thema eine erweiterte Bedeutung gewonnen. Auſser den Pyridinabkömmlingen, die wir in der ersten Auflage ausschlieſslich behandelt hatten, treten jetzt noch diejenigen hinzu, die anderen Reihen der Kohlenstoffverbindungen angehören und ferner die sehr zahlreichen Verbindungen, deren molekularer Bau noch nicht erforscht ist. Diese neu hinzugekommenen Derivate finden sich am Ende dieses Bandes.

Fast alle anderen Abschnitte muſsten gänzlich neu bearbeitet werden, um die Entdeckungen der letzten Jahre aufzunehmen, Entdeckungen, die gerade auf diesem Gebiete zahlreicher und wichtiger waren, als auf irgend einem anderen der organischen Chemie. Das wird man leicht beim Durchsehen der Artikel über das Atropin, Cocaïn, Nicotin und bei den Alkaloïden des Opiums und der Chinarinden ersehen.

In dieser neuen Auflage haben wir uns wie bei der früheren bemüht die gegenwärtige Lage der Alkaloïdchemie treu zu schildern, die betreffenden zerstreuten Veröffentlichungen kritisch zusamengefaſst wiederzugeben und auf die Schlüsse zudeuten, welche man sich heute von der chemischen Konstitution der Alkaloïde gebildet hat.

Die Geschichte der Alkaloïdchemie beginnt mit unserem Jahrhundert; im Jahre 1803 gewann Derosne[1]) in Paris aus dem Opium

[1]) Derosne, A. ch. **45**, 257.

eine krystallisierte Substanz, welche er *Opiumsalz* benannte und das ein Gemisch von Morphin und Narkotin gewesen sein mufs. Die basischen Eigenschaften dieses *Opiumsalzes* schrieb er einer Verunreinigung durch das bei seiner Darstellung verwandte Alkali zu.

Im folgenden Jahre hatte Seguin [1]) ebenfalls das Morphin in Händen, aber auch er legte der dabei beobachteten alkalischen Reaktion seines Präparates keine Bedeutung bei.

Das Verdienst die erste vegetabilische Base entdeckt und die Bedeutung des basischen Charakters erkannt zu haben, gebührt Sertürner [2]), einem deutschen Apotheker. Dieser veröffentlichte im Jahre 1806 unabhängig von den französischen Forschern, dafs er aus dem Opium eine krystallisierte Verbindung erhalten habe, die basisch reagierte, sich mit Säuren unter Salzbildung vereinigte und im Opium auch an eine eigentümliche organische Säure — die Mekonsäure — gebunden vorkäme.

Die Entdeckung Sertürners blieb fast unbeachtet. Man interessierte sich in dieser Zeit viel mehr für die Arbeiten Davy's, der die Darstellung der Alkalimetalle mit ihren wunderbaren Eigenschaften gelehrt hatte, als dafs man der Auffindung einer anscheinend so unwichtigen Thatsache, wie es die alkalische Reaktion eines Pflanzenextraktes war, besondere Aufmerksamkeit hätte schenken sollen. Es bedurfte einer zweiten Veröffentlichung Sertürners, um das Interesse der Chemiker auf diesen neuen Gegenstand zu lenken. Diese Abhandlung erschien 1817 unter dem Titel: *„Über das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage und die Mekonsäure als Hauptbestandteile des Opiums“* [3]).

In dieser Arbeit charakterisiert Sertürner das Morphium endgültig als ein vegetabilisches Alkali und bringt seine chemische Natur zu der des Ammoniaks in Beziehung.

Diese exakten Resultate erregten Aufsehen; man dachte, dafs auch andere Pflanzen, deren bemerkenswerte physiologische Eigenschaften bekannt waren, dem Morphium analoge Substanzen enthalten könnten, die das wirksame Hauptprinzip vorstellten. Mit Eifer wurden diese Untersuchungen fortgeführt und von 1817—1835 waren die wichtigsten Alkaloïde aufgefunden.

Die Zeitfolge ihrer Entdeckung ist folgende:

1817	Narcotin,	von Robiquet.
„	Emetin,	„ Pelletier & Magendie.

[1]) Seguin, A. ch. **92**, 225.
[2]) Sertürner, Trommsdorff's Journal der Pharmacie **13**, 1, 234; **14**, 1, 47.
[3]) Sertürner, Gilbert's Annalen der Physik **55**, 56.

1818	Veratrin,	von	Meifsner.
„	Strychnin,	„	Pelletier & Caventou.
1819	Brucin,	„	„
„	Piperin,	„	Oersted.
1820	Caffeïn,	„	Runge.
„	Cinchonin,	„	Pelletier & Caventou.
„	Chinin,	„	„
„	Solanin,	„	Desfosses.
1825	Sinapin,	„	Henry & Garot.
1826	Corydalin,	„	Wackenroder.
„	Berberin,	„	Chevallier & Pelletan.
1828	Nicotin,	„	Posselt & Reimann.
1829	Aricin,	„	Pelletier & Corriol.
„	Sanguinarin,	„	Dana.
1830	Curarin,	„	Roulin & Boussingault.
1831	Coniin,	„	Geiger.
„	Atropin,	„	Geiger & Hesse. Mein.
1832	Codeïn,	„	Robiquet.
„	Narceïn,	„	Pelletier.
1833	Chinidin,	„	Henry & Delondre.
„	Aconitin,	„	Geiger & Hesse.
„	Colchicin,	„	„
„	Hyoscyamin,	„	„
1835	Thebaïn,	„	Pelletier & Thibouméry.

Die Zusammensetzung dieser Verbindungen wurde durch zahlreiche Analysen festgestellt, von denen wir die meisten Liebig, Gerhardt, Regnault und Laurent verdanken.

Die Zahl der neu aufgefundenen Alkaloïde hat sich seitdem jährlich vermehrt; heute haben wir mehr als zweihundert vegetabilische Basen, die vollkommen rein dargestellt sind, gut beschrieben und analysiert. Bei einer gröfseren Zahl haben sich unsere Kenntnisse auch schon so vertieft, dafs wir den Bau des Moleküls kennen, und bei einigen ist uns sogar die vollkommene Synthese gelungen; der beste Prüfstein für die Richtigkeit unserer heutigen Auffassung über die Konstitution der Alkaloïde.

Die komplizierten Formeln der zuerst entdeckten Alkaloïde erschwerten sehr die theoretischen Betrachtungen über diese Verbindungen. Berzelius erklärte ihre basischen Eigenschaften damit, dafs sie Ammoniak an eine indifferente Gruppe — an einen Kohlenwasserstoff oder an ein organisches Oxyd — gebunden enthielten. Andere nahmen

wiederum an, dafs der Stickstoff mit Sauerstoff verbunden wäre oder dafs er sich in einer dem Cyan ähnlichen Form vorfände.

Liebig war es, der die richtige Lösung fand, er betrachtete diese Basen als Ammoniak, in dem ein Wasserstoffatom durch ein organisches Radikal ersetzt ist.

Die klassischen Arbeiten von Wurtz und von Hofmann, die zur Entdeckung der künstlichen organischen Basen führten (1848), bestätigten voll diese letztere Anschauung. Man erkannte, dafs die künstlichen ebenso wie die natürlichen Basen teilweis oder ganz substituierte Ammoniake wären. Man wandte auf die Alkaloïde nun die Reaktionen an, durch welche Hofmann die vier Klassen der organischen Basen zu unterscheiden gelehrt hatte und fand dabei, dass fast alle Alkaloïde tertiäre Basen sind.

Diese Untersuchungen fanden von unerwarteter Seite eine mächtige Förderung und Erweiterung.

Im Jahre 1834 hatte Runge nämlich aus dem Steinkohlenteer eine basische Verbindung von der Formel C_9H_7N gewonnen, die er *Leukol* nannte. Einige Jahre später (1846—1851) entdeckte Anderson im Dippel'schen Tieröl, das bei der trockenen Destillation der Knochen entsteht, eine homologe Reihe flüchtiger Basen, deren erstes Glied, von der Formel C_5H_5N, den Namen *Pyridin* erhielt. Diese Reihe von Pyridinbasen fand man auch etwa zu derselben Zeit im Steinkohlenteer auf, wie sich darin auch das *Iridolin*, das höhere Homologe des Leukols nachweisen liefs.

Alle diese Verbindungen boten unter einander grofse Ähnlichkeit; sie schienen eine besondere Gruppe von organischen Basen zu bilden, die sich von den Aminen der Fettreihe und der aromatischen Reihe scharf unterschieden.

Ein Zusammenhang zwischen diesen durch Pyrogenese erhaltenen Basen und den vegetabilischen Alkaloïden liess sich von vorn herein in keiner Weise erwarten und doch führten sofort die ersten Untersuchungen, die zur Konstitutionsaufklärung der Alkaloïde unternommen wurden, zu diesem Resultate.

Schon im Jahre 1842 hatte Gerhardt bei der Destillation des Cinchonins mit Kali eine eigentümliche Base erhalten, die er *Chinolin* nannte; Williams fand dann später (1855), dafs sich hierbei auch noch andere basische Verbindungen bilden, unter anderem ein Körper von der Formel $C_{10}H_9N$, das *Lepidin*. Bei weiterem Studium dieser Basen zeigte sich nun das Chinolin identisch mit dem Leukol und das Lepidin mit dem Iridolin.

Dieser Zusammenhang der Alkaloïde mit den Pyridinbasen blieb

aber nicht auf die obigen Beobachtungen vereinzelt, sondern trat gerade immer mehr in den Vordergrund. So zeigten Huber (1867), Wilm und Caventou (1873), Weidel (1874); Vongerichten, Bernheimer, Goldschmiedt in neuerer Zeit, dafs durch Oxydation von Nicotin, Cinchonin, Chinin, Berberin, von Narcotin, Sparteïn, Papaverin Säuren entstehen, die bei der Destillation mit Kalk Pyridin liefern. Ferner wurde das Piperidin, das Spaltungsprodukt des Piperins, von Königs (1879), als das Hydrierungsprodukt des Pyridins erkannt. Das Norhydrotropidin (Abbauprodukt des Atropins), das Nicotin, das Sparteïn, die Hauptalkaloïde der Chinarinde gaben bei der Destillation mit Kalk oder Zinkstaub, Homologe des Pyridins, von denen sich einige mit gewissen Gliedern der Anderson'schen Reihe identifizierten.

Der einfache Zusammenhang der zwischen den Pyridin- und Chinolinbasen herrscht, wurde teils durch die Synthese dieser Basen (Königs 1879), teils durch den direkten Abbau des Chinolins zum Pyridin experimentell festgelegt (Hoogewerff und van Dorp).

So gelangte man von verschiedenen Seiten und auf verschiedenem Wege zu dem gleichen Resultat, dafs die Hauptmenge der Alkaloïde Pyridinderivate wären. In demselben Augenblicke, als man diesen wichtigen Satz aufstellte, mufste man aber auch zugleich zugeben, dafs derselbe nicht absolut gültig wäre, sondern dafs die Regel durch zahlreiche Ausnahmen durchbrochen würde. Das Caffeïn und das Theobromin, damals schon der Gegenstand wichtiger Arbeiten, besafsen eine Konstitution, die in keiner Beziehung zum Pyridin stand, sondern sich vielmehr der Harnsäuregruppe näherte. Das Betaïn und das Muscarin, bildeten zusammen mit dem Cholin und dem Sinapin eine besondere Gruppe von quaternären Basen, die in enger Beziehung zu den Aminen der Fettreihe standen. Ferner gehörten die schwachen Basen, das Leucin und das Glutamin, die man als Zersetzungsprodukte der Eiweifskörper schon kannte und die sich auch in zahlreichen Pflanzen vorfanden, unzweifelhaft zu den Aminofettsäuren, zur Gruppe des Asparagins.

Liefsen sich also auch nicht alle Alkaloïde auf die Pyridinreihe zurückführen, so war doch immerhin deren Zahl noch grofs genug, um den aus dem Steinkohlenteer gewonnenen Pyridinbasen ein besonderes Interesse zu widmen. Dieses Studium wurde mit Eifer und mit grofsem Erfolge aufgenommen.

Zu der Zeit, als unter dem Einflufs der genialen Benzol-Hypothese Kekulés die Chemie der aromatischen Verbindungen einen mächtigen Aufschwung nahm, da sprach Körner (1869) für die Pyridinreihe eine ähnliche Auffassung aus. Danach stellt das Pyridin ein Benzol vor, in

dem eine der CH-Gruppen durch das dreiwertige Stickstoffatom ersetzt ist. So kann man den Pyridin*ring* in jeder Weise mit dem Benzolring in Parallele stellen; ebenso weiterhin das Chinolin mit dem Naphthalin.

Diese Körner'sche Hypothese wurde der Ausgangspunkt für die weiteren Forschungen in der Pyridinreihe; eine grofse Reihe von Pyridin- und Chinolinderivaten wurde dargestellt, ihre Konstitution festgelegt, dieselben in homologe Reihen eingeordnet, ihre Isomerieverhältnisse aufgeklärt und neue Verfahren zur Synthese aufgefunden.

Die Entdeckung des Isochinolins von Hoogewerff und van Dorp (1885) brachte einen gewissen Abschlufs in diese Pyridinforschungen.

So war in kurzer Zeit (1870 bis 1885) neben der Fettreihe und der Benzolreihe eine dritte grofse Klasse organischer Verbindungen entstanden.

In demselben Mafse, wie sich die Forschungen auf dem Gebiete der künstlichen Pyridinbasen erweiterten, traten auch die Beziehungen dieser Verbindungen mit den natürlichen Alkaloïden immer klarer hervor. Die Arbeiten von Hofmann und Ladenburg über Coniin von Jahns über Trigonellin und über die Basen der Arecanufs, diejenigen von Goldschmiedt, Freund, Roser, Perkin über das Papaverin, Hydrastin, Narcotin und Berberin klärten die Konstitution aller dieser Basen auf und bestimmten damit zugleich den Platz, der ihnen im Pyridinsystem zukam.

Auch noch einige andere Stickstoffringe sind bei den Alkaloïden aufgefunden worden: Der Oxazinring im Morphin (Knorr), der Pyrrolidinring im Hygrin (Liebermann) und im Nicotin (Pinner).

Ein interessantes Ringgebilde, die Verknüpfung eines hydrierten Pyridinringes mit dem Pyrrolidin-Ring scheint nach den neuesten Untersuchungen von Willstätter in dem Cocaïn und dem Atropin zu Grunde zu liegen. Die Synthese desselben ist bisher aber noch nicht geglückt und bietet diese wohl eben eine der dankbarsten Aufgaben in der ganzen Alkaloïdchemie.

Weitere Forschungen in der Alkaloïdchemie werden uns gewifs noch andere stickstoffhaltige Ringgebilde liefern.

Eines der Hauptziele, das man bei der Konstitutionserforschung der Alkaloïde verfolgt, ist ihre Synthese; sie bildet zugleich das experimentum crucis für die Richtigkeit unserer Anschauungen. Auch in dieser Beziehung haben wir schon einige Erfolge zu verzeichnen. Sieht man von den beiden Basen, die zur Gruppe der Fettamine gehören (Cholin und Betaïn) und deren Synthese durch Wurtz (1857) und Liebreich (1869) ab und betrachtet man nur die Alkaloïde mit ringförmiger Struktur, so gebührt Ladenburg das Verdienst die erste

vollständige Synthese eines solchen Alkaloïds erfolgreich durchgeführt zu haben; es gelang ihm im Jahre 1886 das Alkaloïd des Schierlings das Coniin, von den Elementen aus, aufzubauen.

Im selben Jahre stellte Hantzsch aus der Nicotinsäure die Methylbetaïnverbindung dar und diese erwies sich dann nach den Untersuchungen von Jahns identisch mit dem Trigonellin, einem Alkaloïd, das er aus dem Bockshornsamen gewonnen hatte. Seitdem sind noch einige andere Alkaloïde synthetisiert: das Arecaïdin und Arecolin von Jahns (1891), das Piperin von Ladenburg und Scholtz (1894) und die Basen der Xanthingruppe Xanthin, Caffeïn, Theobromin, Adenin von Fischer (1895—1898).

Aufser dieser kleinen Zahl vollständiger Alkaloïdsynthesen, kennen wir noch eine Reihe partieller Synthesen, die von den Spaltungsprodukten der Alkaloïde ausgehend durch geeignete Kondensationsmittel wieder zum Ausgangsalkaloïd zurückführten; Atropin (Ladenburg). Durch eine Variation dieser partiellen Synthesen lassen sich durch Einführung eines neuen Komponenten in das eine Spaltungsstück Alkaloïde synthetisieren, deren Wirkung dem Ausgangsalkaloïd ähnlich, aber nach einer bestimmten und gewünschten Richtung abgeändert ist; Cocaïn (Liebermann). Für die therapeutische Chemie ist diese Art von Synthesen von hoher Bedeutung.

Diese Studie umfafst zwei Teile:

Der erste beschäftigt sich mit einer summarischen Übersicht der *künstlichen Verbindungen des Pyridins.*

In der That beruhen die Hauptkenntnisse, welche wir über die Konstitution einer grofsen Zahl von Alkaloïden haben auf der Konstitutionserforschung der einfachen Pyridinverbindungen, in die sie bei ihrer Zersetzung zerfallen. Darum schien es uns angebracht zuerst deren Struktur zu besprechen und auf die Methoden hinzuweisen, die man zu ihrer Konstitutionsaufklärung angewandt hat. Wir werden indessen bei diesem ersten Teil unseren Hauptgegenstand — die Konstitutionserforschung der vegetabilischen Alkaloïde — nicht aus dem Auge lassen und uns deshalb nur mit denjenigen künstlichen Derivaten beschäftigen, die entweder durch ihre Entstehungsart, oder durch ihren molekularen Bau oder in sonstiger Beziehung mit den natürlichen Basen in Beziehungen stehen.

In dem zweiten Teil haben wir die experimentellen Resultate, die das Studium über die chemische Konstitution der *natürlichen Alkaloïde*

bisher ergeben hat, systematisch geordnet und die daraus gezogenen theoretischen Schlufsfolgerungen besprochen. Dieses Kapitel macht keineswegs den Anspruch darauf eine vollständige Monographie der vegetabilischen Alkaloïde zu enthalten; wir haben weder das physiologische noch das physikalische Verhalten eingehend berücksichtigt, wir haben ebensowenig den Nachweis dieser Verbindungen in unseren Gesichtskreis gezogen und sind auch nicht auf die besonderen Eigenschaften ihrer Salze näher eingegangen.

Wir werden die Alkaloïde vielmehr nur nach ihrem chemischen Verhalten besprechen und darauf unser Hauptinteresse konzentrieren.

Erster Teil.

Die künstlichen Alkaloïde.

I. Pyridin.

Das Pyridin wurde 1851 von Anderson[1]) im Dippel'schen Tieröl entdeckt, wo es von einer ganzen Reihe seiner höheren Homologen begleitet ist. Aufser dieser Entstehungsweise durch die trockene Destillation der Knochen bildet es sich auch bei der Destillation der Steinkohlen (Thenius[2]), der Braunkohlen, des Torfes, des Holzes und verschiedener bituminöser Schiefer (Williams[3]). Es hat sich ferner in den ammoniakalischen Gaswässern, im Fuselöl, im Roherdöl und im gelben Paraffinöl gefunden. Seine Hauptgewinnungsart ist gegenwärtig aus dem Steinkohlenteer.

Das Pyridin entsteht auch beim Erhitzen, durch Alkali-Einwirkung oder durch Glühen mit Zinkstaub aus mehreren Alkaloïden, wie aus Nicotin, Trigonellin, Sparteïn, Cinchonin, aus Derivaten des Narcotins und aus Pseudopelletierin. Von theoretischer Wichtigkeit ist seine Darstellung aus dem Piperidin durch Oxydation. Schliefslich erhält man es auch bei der Destillation der Kalksalze verschiedener Pyridincarbonsäuren, welche die Oxydationsprodukte des Chinolins, des Isochinolins und einer grofsen Zahl natürlicher Alkaloïde bilden.

Das Pyridin C_5H_5N ist eine farblose Flüssigkeit von durchdringendem Geruch, die sich in allen Verhältnissen in Wasser, Alkohol und Äther löst. Der Siedepunkt des Pyridins liegt bei 114,5°, sein spezifisches Gewicht ist ein wenig geringer als das des Wassers.

Es ist eine tertiäre Base, die durch Reduktion mit Natrium quantitativ in das sekundäre *Piperidin* übergeht. Beim starken Erhitzen mit Jod-

[1]) Anderson, *Transactions of the royal Society of Edinburgh*, **20**, 251.
[2]) Thenius, J. **1861**, 500.
[3]) Williams, J. **1854**, 492.

wasserstoffsäure zerfällt es in Ammoniak und normales Pentan (Hofmann[1]):

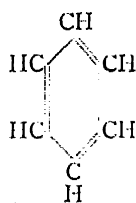


$$C_5H_5N + 10H = NH_3 + C_5H_{12}.$$

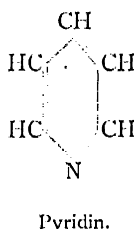
Gegen Oxydationsmittel ist das Pyridin hervorragend beständig. Chromsäure, Kaliumpermanganat, Salpetersäure greifen es bei keiner Temperatur an; konzentrierte Schwefelsäure wirkt erst bei etwa 300° ein unter Bildung einer Pyridinsulfosäure; die Halogene liefern nur äufserst schwierig Substitutionsprodukte.

Konstitution des Pyridins. — Die grofse Beständigkeit des Pyridins, ferner die Analogie, die in seinen Derivaten mit den entsprechenden der Benzolreihe zu Tage trat und ihren besonders scharfen Ausdruck in den Isomerieverhältnissen fand, veranlafste 1869 Körner[2]) und bald nachher auch Dewar[3]) dem Pyridin eine dem Benzol analoge Konstitution zuzuschreiben und seinen Molekülbau als einen geschlossenen Ring zu betrachten, gebildet von fünf Atomen Kohlenstoff und einem Atom Stickstoff.

Nach dieser Annahme also erscheint das Pyridin als ein Benzol, in welchem die dreiwertige CH-Gruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt ist:



Benzol.



Pyridin.

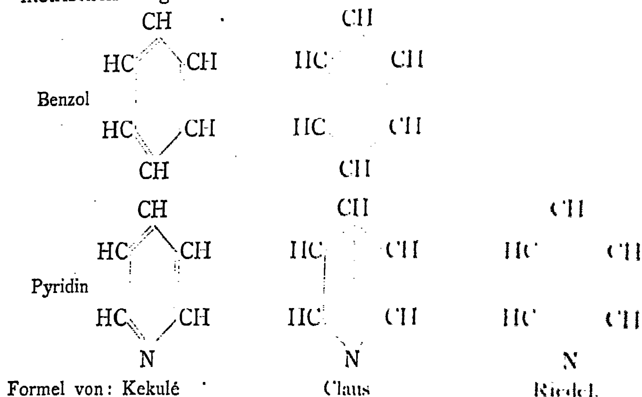
Die Körner'sche Hypothese fand durch eine grofse Anzahl von Synthesen in der Pyridinreihe — vor allem auch des Pyridins selber — vielfache Bestätigung und ist heute allgemein anerkannt.

Diese Pyridinformel erklärt, soweit es eben nur eine planimetrische Formel thun kann, die Reaktionen der Pyridinreihe in durchaus befriedigender Weise.

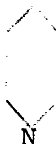
Das Pyridin ist eine ungesättigte Verbindung. Jedes der an der Ringbildung beteiligten Kohlenstoff- und Stickstoffatome besitzt also noch eine freie Affinität und diese sechs freien Affinitäten müssen, falls sie nicht anderweitig gebunden sind, sich gegenseitig absättigen, — genau

[1]) Hofmann, B. **16**, 586.
[2]) Körner, *Giornale dell' Academia di Palermo*, **1869**.
[3]) Dewar, *Zeitschrift für Chemie*, **1871**, 117.

so wie beim Benzol. Um diesen Verhältnissen einen bildlichen A druck zu geben, sind zahlreiche Formelbilder seinerzeit vorgeschlag worden, von denen indes heute nur noch die Benzolformeln von Keku und von Claus zur Diskussion kommen. Hieran reiht sich für das Pyrid noch ein drittes Formelbild von Riedel[1] an, das für den absolut sy metrischen Ring des Benzols nicht in Betracht gelangt.

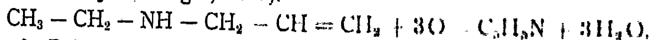


Es liegt hier nicht in unserer Absicht diese drei Formeln, für un gegen welche sich manches sagen läfst, zu diskutieren. Wir beschränke uns einfach in den folgenden Abschnitten darauf, den Pyridinkern durc folgende schematische Zeichnung darzustellen:



Pyridinsynthesen. — Das Pyridin ist auf den verschiedenste Wegen synthetisch erhalten, von denen wir folgende hervorheben:

1. Durch Destillation von Aethylallylamin über auf 400—500° erhitztes Bleioxyd (Königs[2]) 1879).



$$CH_3 - CH_2 - NH - CH_2 - CH = CH_2 + 3O = C_5H_5N + 3H_2O.$$

2. Beim Durchleiten eines Gemisches von Acetylen und Cyanwasserstoffsäure durch ein rotglühendes Rohr (Ramsay[3]) 1877).



$$2C_2H_2 + CNH = C_5H_5N.$$

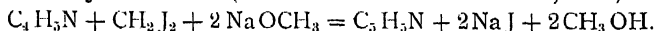
Diese Synthese ist analog der Benzoldarstellung aus Acetylen vo Berthelot.

---

[1]) Riedel, B. **16**, 1609.
[2]) Königs, B. **12**, 2344.
[3]) Ramsay, B. **10**, 736; *Phil. Mag.* **1876**, 270; **1877**, 241.

3. Beim Überführen eines Gemisches von Ammoniak und Alkoholdämpfen durch ein lebhaft rotglühendes Rohr (Monari[1]) 1884).

4. Aus Pyrrol durch Erhitzen desselben mit Methylenjodid und Natriummethylat auf 200° (Dennstedt und Zimmermann[2]) 1885).



$$C_4H_5N + CH_2J_2 + 2\,NaOCH_3 = C_5H_5N + 2\,NaJ + 2\,CH_3OH.$$

5. Durch Erhitzen von Glycerin mit Ammonsulfat (Stoehr[3]) 1887).

Einige Synthesen des Pyridins, bei denen es nur nebenbei entsteht, werden wir an den betreffenden Stellen noch besprechen.

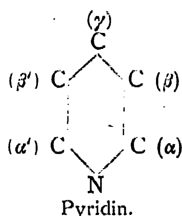
Alle bekannten Pyridinsynthesen geben aber nur eine sehr schwache Ausbeute, so dafs die einzige Quelle, aus der man das Pyridin reichlich beziehen kann, der Steinkohlenteer ist. Man erhält es nebst seinen Homologen daraus durch Behandlung mit Schwefelsäure, von der die Basen aufgenommen werden und so von den Kohlenwasserstoffen leicht zu trennen sind. Aus der sauren Lösung werden dann die Pyridinbasen durch Alkalien in Freiheit gesetzt, übergetrieben, getrocknet und fraktioniert destilliert.

Etwa vorhandenes Anilin wird durch Oxydation in Anilinschwarz übergeführt und auf diese Weise von den Pyridinverbindungen getrennt.

Die Pyridinbasen finden zur Denaturierung des Alkohols eine ausgedehnte Verwendung.

Substitutionsprodukte des Pyridins. — Durch Ersatz je eines der fünf Wasserstoffatome im Pyridinring durch ein anderes einwertiges Atom oder einen einwertigen Atomkomplex entstehen die Substitutionsderivate, deren Studium viel zur Bestätigung der Körner'schen Hypothese beigetragen hat. Durch das Experiment ist es nämlich vollkommen bestätigt, dafs in der Pyridinreihe eine Stellungsisomerie herrscht, die derjenigen in der Benzolreihe ganz analog ist.

Zur Bezeichnung der im Pyridinring vorkommenden Isomerien bedient man sich statt der bei den aromatischen Verbindungen üblichen Vorsilben ortho, meta und para der ersten Buchstaben des griechischen Alphabets α, β und γ in dieser Weise:



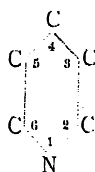
Pyridin.

[1]) Monari, J. **1884**, 924.

[2]) Dennstedt und Zimmermann, B. **18**, 3316.

[3]) Stoehr, J. pr. **43**, 153.

Seltener bezeichnet man auch den Pyridinring folgendermaßen:



In der Pyridinreihe sind also, abweichend von der Benzolreihe schon drei *Mono*substitutionsderivate möglich (α, β, γ). Durch Eintritt von mehreren Substituenten ergeben sich bei Gleichheit der substituierenden Gruppen:

6 Disubstituierte Derivate ($\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\alpha\beta'$, $\alpha\alpha'$, $\beta\gamma$, $\beta\beta'$).

6 Trisubstituierte Derivate ($\alpha\beta\gamma$, $\alpha\beta\beta'$, $\alpha\beta\alpha'$, $\alpha\gamma\beta'$, $\alpha\gamma\alpha'$, $\beta\gamma\beta'$).

3 Tetrasubstituierte Derivate ($\alpha\beta\gamma\beta'$, $\alpha\gamma\beta'\alpha'$, $\alpha\beta\beta'\alpha'$).

1 Pentasubstituiertes Derivat ($\alpha\beta\gamma\beta'\alpha'$).

Bei Ungleichheit der substituierenden Gruppen wächst die Zahl der Isomeren rasch: so sind bei vier ungleichen Substituenten theoretisch 120 Isomerien möglich.

Die Nitro-, Sulfo- und Halogenverbindungen des Pyridins werden durch direkte Substitution nur sehr schwer oder überhaupt gar nicht gebildet. Diese Verbindungen haben in der Pyridinreihe auch nicht die Wichtigkeit erlangt, wie die entsprechenden in der Benzolreihe, was zum Teil darauf beruht, daſs dem Pyridinring die wertvollen chromophoren Eigenschaften, die den Benzolring auszeichnen, fehlen. Da diese Pyridinsubstitutionsprodukte auch nur im losen Zusammenhang mit den natürlichen Alkaloïden stehen, werden wir uns bloſs kurz mit denselben beschäftigen.

Chlorpyridine. — Die drei theoretisch möglichen Monochlorpyridine sind bekannt. Zwei derselben, die α- und γ-Verbindung sind durch Einwirkung des Phosphorpentachlorids auf die entsprechenden Oxypyridine erhalten worden. Das dritte, das β-Chlorpyridin entsteht bei Behandlung des Pyrrolkaliums mit Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff (Ciamician und Dennstedt[1]):



$$C_4H_4NK + CHCl_3 = C_5H_4ClN + KCl + HCl.$$

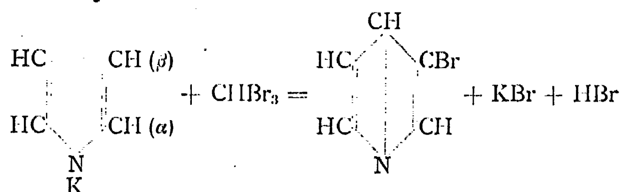
Auch Di- und Trichlorpyridine sind bekannt.

Brompyridine. Bisher ist von den drei Isomeren nur eine Verbindung bekannt, das β-Brompyridin. Es entsteht durch Erhitzen von salzsaurem Pyridin mit Brom auf 200° (Hofmann[2]). Die Stellung des

[1]) Ciamician und Dennstedt, B. **14**, 1153; **15**, 1172.
[2]) Hofmann, B. **12**, 998.

Bromatoms in dieser Verbindung ist von Weidel und Blau [1]) bestimmt worden; durch alkoholisches Kali wird nämlich das Brompyridin in Aethoxypyridin verwandelt, das bei der Verseifung mit Jodwasserstoffsäure β-Oxypyridin liefert.

Dasselbe Brompyridin entsteht auch aus Pyrrolkalium und Bromoform (Ciamician und Dennstedt [2])). Bei dieser Reaktion schiebt sich also das Kohlenstoffatom des Bromoforms zwischen das α- und β-Kohlenstoffatom des Pyrrols:

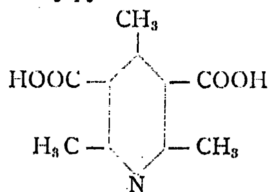


Diese Synthese, die einen sehr interessanten Übergang von der Pyrrolreihe zur Pyridinreihe bietet, ist einer gewissen Verallgemeinerung fähig; wir sahen oben, daſs wir auf demselben Wege bei Anwendung von Chloroform zum Chlorpyridin und von Methylenjodid zum Pyridin selber gelangen konnten.

Das β-Brompyridin ist eine farblose Flüssigkeit, vom spez. Gew. 1,64. Siedep. 169—170°.

Ein *Dibrompyridin* entsteht gleichzeitig mit dem β-Brompyridin bei der Bromeinwirkung auf salzsaures Pyridin (Hofmann) oder auf Piperidinchlorhydrat (Schotten [3])).

Ferner bildet es sich aus dem Dibromapophyllin — einem Zersetzungsprodukt des Narcotins — beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 210° (Vongerichten [4])) und aus dem bromwasserstoffsauren Tropidin durch Bromeinwirkung (Ladenburg [5])). Dieses Dibrompyridin enthält die beiden Bromatome in der $\beta\beta'$-Stellung; es wird nämlich aus der symmetrischen Trimethylpyridin-Dicarbonsäure:



[1]) Weidel und Blau, M. **6**, 651.
[2]) Ciamician und Dennstedt, B. **14**, 1153; **15**, 1172.
[3]) Schotten, B. **15**, 427.
[4]) Vongerichten, B. **14**, 2834; A. **210**, 79.
[5]) Ladenburg, B. **15**, 1140; A. **217**, 74.

durch Behandlung mit Brom in neutraler Lösung dargestellt, wo sich die Bromatome unter Eliminierung der Carboxylgruppen an der Stelle setzen. Das so erhaltene Dibromtrimethylpyridin wird da mit Kaliumpermanganat zur Dibrompyridintricarbonsäure oxydiert u schliesslich durch Glühen mit Kalk unter Kohlensäureabspaltung in das Dibrompyridin übergeführt (Pfeiffer[1]).

Es ist ein fester, gut krystallisierter Körper; Schmelzpunkt 11 Siedepunkt 222°.

Ein Tribrompyridin von unbekannter Konstitution, Schmelzpun 167—168° bildet sich nach Willstätter[2]) bei der Oxydation des Tropins mit Brom.

Jodpyridin. Das γ-Jodpyridin ist durch 18stündiges Erhitzen v γ-Chlorpyridin mit überschüssiger Jodwasserstoffsäure auf 155° darg stellt worden. Schmelzpunkt gegen 100° (Haitinger, Lieben[3]).

Aminopyridine. Die drei Isomeren sind in neuerer Zeit aus d Amiden der entsprechenden Pyridinmonocarbonsäuren durch Einwirku von Brom und Kalilauge nach der Hofmann'schen Reaktion dargestel Auch bilden sie sich aus den Aminopyridinmonocarbonsäuren dur Erhitzen unter Kohlensäureabspaltung.

Das β-Aminopyridin läfst sich ferner nach einer neuen Publikati von Curtius und Mohr[4]) aus dem Nicotinsäurehydrazid $C_5H_4N \cdot CONHNH$ erhalten.

Das α-Aminopyridin schmilzt bei 56° und siedet bei 204°.
„ β- „ „ „ 64° „ „ „ 250—252°.
„ γ- „ ist in freiem Zustand noch nicht rein dargestell

Die Aminopyridine sind in Wasser leicht löslich; physiologisc wirken sie stark giftig.

Im allgemeinen nähern sich die Aminopyridine in ihren chemische Eigenschaften der Fettreihe, nur das β-Aminopyridin läfst sich diazotiere und bildet Azofarbstoffe. Das β-Pyridylhydrazin entsteht durch Reduktio des β-Diazopyridins (Mohr[5])), während das α- und das γ-Pyridylhydrazi sich aus dem α- und γ-Chlorpyridin durch Hydrazineinwirkung bilden.

Pyridinsulfonsäuren. — Das Pyridin wird erst bei circa 300 von rauchender Schwefelsäure angegriffen und in die β-Pyridinsulfon säure übergeführt (O. Fischer[6]), Königs[7])). Ein Zusatz von entwässerten

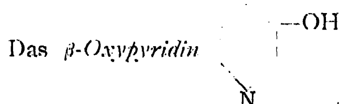
[1]) Pfeiffer, B. **20**, 1343.
[2]) Willstätter, B. **29**, 2228.
[3]) Haitinger und Lieben, M. **6**, 319.
[4]) Curtius und Mohr, B. **31**, 2493.
[5]) Mohr, B. **31**, 2495.
[6]) O. Fischer, B. **15**, 62; **16**, 1183; **17**, 763.
[7]) Königs, B. **12**, 2342; **16**, 735; **17**, 592, 1832.

Aluminiumsulfat erleichtert die Sulfurierung. (Weidel und Wurman[1]). Die β-Stellung der Sulfogruppe wird dadurch bewiesen, daſs sich die Pyridinsulfonsäure durch Schmelzen mit Cyankalium in ein Säurenitril verwandeln läſst, das bei der Verseifung die β-Pyridincarbonsäure (Nicotinsäure) ergiebt. Die Pyridinsulfonsäure bildet glänzende Blättchen, die in Wasser leicht löslich sind, dagegen unlöslich in Äther. Eine Pyridindisulfonsäure — wahrscheinlich die ββ'-Verbindung — ist das Reaktionsprodukt von konzentrierter Schwefelsäure auf Piperidin (Königs und Geigy[2]).

Oxypyridine. — Durch Ersatz eines oder mehrerer Wasserstoffatome im Pyridin durch die Hydroxylgruppe entstehen die Oxypyridine, von denen mehrere bekannt sind. Sie sind entweder nach der für die Darstellung der Alkohole und Phenole allgemein gebräuchlichen Methode — Kalischmelze der Sulfonsäuren, Diazotierung der Amine, Einwirkung von alkoholischem Kali auf die Halogenverbindungen — dargestellt oder durch Erhitzen der Oxypyridinsäuren.

Wir werden uns hier nur mit den drei *Monooxypyridinen* beschäftigen.

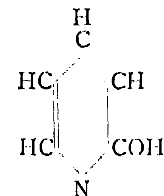
Das *β-Oxypyridin*



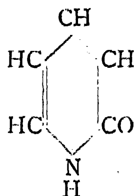
krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 124,5°, es läſst sich unzersetzt destillieren. Mit Eisenchlorid giebt es eine rote Färbung.

Das α- und γ-Oxypyridin treten in tautomeren Formen auf, bald als wahre Hydroxylverbindungen, bald als Ketoverbindungen mit sekundärer Stickstoffbindnug (*Pyridone*).

Man muſs in diesen Verbindungen eine besondere Beweglichkeit eines Wasserstoffatoms annehmen, welches sich bald an das Sauerstoffatom, bald an das Stickstoffatom anlagert:

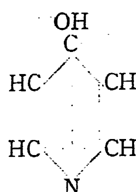


α-Oxypyridin.

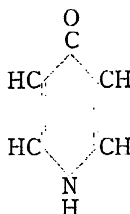


α-Pyridon.

[1]) Weidel und Wurman, M. **16**, 751.
[2]) Königs und Geigy, B. **17**, 592.



γ-Oxypyridin.



γ-Pyridon.

Diese Tautomerie tritt auch klar hervor bei der Esterifizierung der Oxypyridine; man gelangt nämlich je nach den Versuchsbedingungen entweder zu den gewöhnlichen Äthern, mit der Gruppe — O — R oder zu den am Stickstoff alkylierten Verbindungen mit der Anordnung $= N - R$ (von Pechmann[1]).

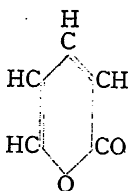
Das α-Pyridon krystallisiert in kleinen farblosen Nadeln, die bei 107° schmelzen und bei 280—281° sieden. Mit Eisenchlorid entsteht eine rote Färbung.

Das γ-Pyridon bildet hexagonale Tafeln, die ein Molekül Wasser enthalten. Wasserfrei schmilzt es bei 148,5° und siedet über 350°. Durch Eisenchlorid wird es gelb gefärbt.

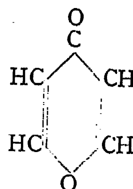
Die drei Oxypyridine besitzen nur ganz schwach basische Eigenschaften; bei der Destillation über Zinkstaub entsteht Pyridin.

Wir müssen hier noch eine Bildungsweise der Pyridone aus den *Pyronverbindungen* besonders erwähnen, da sie einen gewissen Ausblick auf die Entstehung der Alkaloïde im Pflanzenreich gestattet.

Unter dem Namen Pyrone bezeichnet man eine besondere Klasse ungesättigter ketonartiger Verbindungen, die eine geschlossene Kette von fünf Kohlenstoffatomen und einem Sauerstoffatom enthalten. Je nach der Stellung dieses letzteren zur Ketogruppe unterscheidet man α- und γ-Pyron:



α-Pyron.

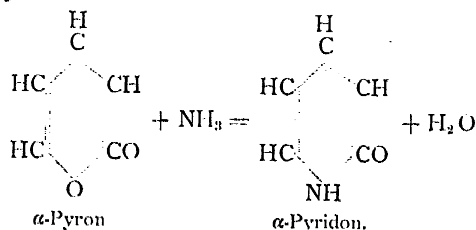


γ-Pyron.

Der nahe Zusammenhang zwischen diesen Pyronen und den Pyridonen tritt bei Vergleichung ihrer Formelbilder klar hervor und in

[1]) von Pechmann, B. **24**, 3144; **28**, 1624.

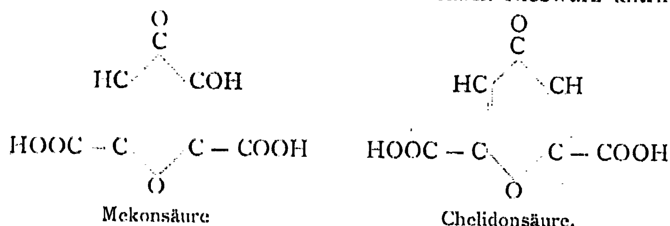
der That lassen sich die Pyrone schon durch Einwirkung *kalten* Ammoniaks in die Pyridone überführen:



α-Pyron α-Pyridon.

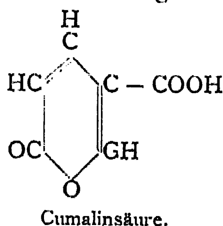
indem ein Sauerstoffatom hierbei durch die zweiwertige NH-Gruppe ersetzt wird.

Von den bekannten zahlreichen Pyronverbindungen interessieren uns hier in erster Linie gewisse Säuren, die sich im Pflanzenreich vorfinden, wie die *Mekonsäure*, die im Opium vorkommt und die *Chelidonsäure*, die man im Schöllkraut und in der weifsen Nieswurz antrifft:



Mekonsäure Chelidonsäure.

Ein anderes Pyronderivat, das zwar noch nicht direkt im Pflanzenreich beobachtet ist, aber sich aus einer der verbreitetsten Pflanzensäuren, der Apfelsäure, durch Wasserentziehung bildet, ist die *Cumalinsäure*:

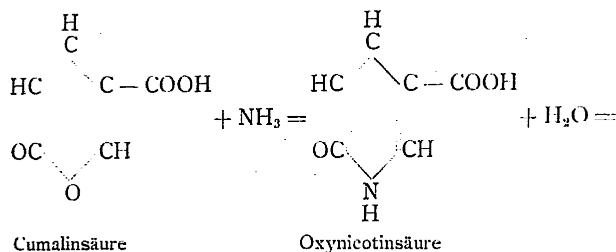


Cumalinsäure.

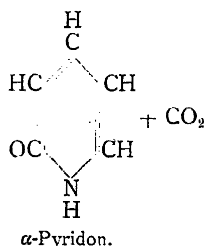
Wenn man nun bedenkt, dafs die Pflanzen ihren Stickstoff in der Form von Ammoniak aufspeichern und wie leicht diese Pyronderivate durch Ammoniakzufuhr in Pyridinderivate übergehen, so mufs man dieser Reaktion eine gewisse Bedeutung bei dem Alkaloïdaufbau in den Pflanzengeweben einräumen.

Die Cumalinsäure (α-Pyroncarbonsäure) bildet bei der Behandlung mit Ammoniak die Oxynicotinsäure (α-Pyridon-β-carbonsäure), die sich

beim Erhitzen unter Kohlensäureabspaltung in α-Pyridon verwandelt (von Pechmann [1]).

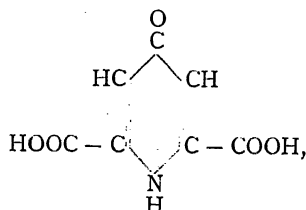


Cumalinsäure Oxynicotinsäure



α-Pyridon.

Aus der Chelidonsäure (γ-Pyrondicarbonsäure) bildet sich in analoger Weise durch Ammoniakeinwirkung die Chelidamsäure (γ-Pyridondicarbonsäure)

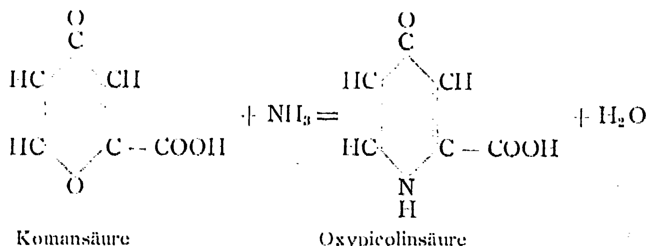


die beim Erhitzen über den Schmelzpunkt ihre Kohlensäure abgiebt und sich in γ-Pyridon umsetzt (Lieben und Haitinger [2]).

Von der Chelidonsäure leitet sich unter Kohlensäureabspaltung die *Komansäure* (γ-Pyronmonocarbonsäure) ab. Diese bildet auch durch Ammoniakeinwirkung das entsprechende Pyridonderivat, die Oxypicolinsäure (Ost [3]):

---

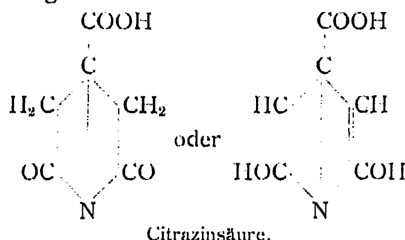
[1]) von Pechmann, B. **17**, 936, 2384; **18**, 317.
[2]) Lieben und Haitinger, M. **4**, 275; **6**, 279.
[3]) Ost, J. pr. **27**, 257; **29**, 57, 378.



Komansäure Oxypicolinsäure

Die Mekonsäure (Oxy-γ-Pyrondicarbonsäure) selber ist zwar noch nicht in ein Pyridinderivat umgewandelt worden, wohl aber die durch Kohlensäureabspaltung daraus entstehende *Komensäure* (Oxy-γ-Pyronmonocarbonsäure). Diese reagiert mit Ammoniak in der gewöhnlichen Weise der Pyronverbindungen zu der Komenaminsäure (Dioxypicolinsäure):

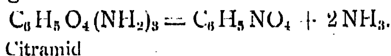
Auch die Bildung der ähnlich constituierten Citrazinsäure $C_6H_5NO_4$:



Citrazinsäure.

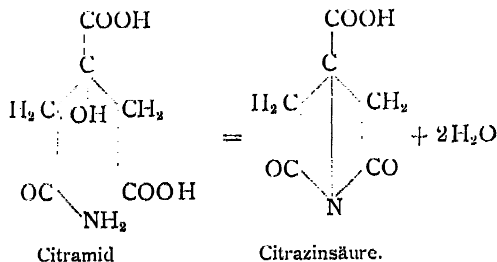
ist hier zu erwähnen.

Die *Citrazinsäure*, eine ziemlich starke Säure war schon synthetisch erhalten, als von Lippmann[1]) im Jahre 1893 ihr Vorkommen auch in der Zuckerrübe auffand. Behrmann und Hofmann[2]) hatten sie 1884 durch Einwirkung von Schwefelsäure oder Salzsäure auf die Amide der Citronensäure dargestellt:



$$C_6H_5O_4(NH_2)_3 = C_6H_5NO_4 + 2\,NH_3.$$
Citramid

Der Mechanismus dieser Reaktion läfst sich in folgender Weise erklären:



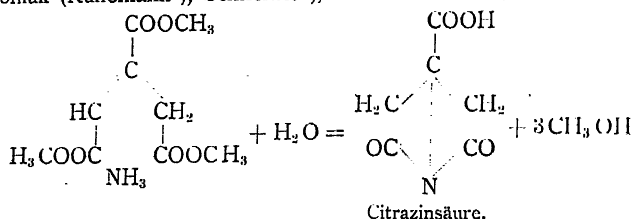
Citramid Citrazinsäure.

[1]) von Lippmann, B. **26**, 3061.
[2]) Behrmann und Hofmann, B. **17**, 2681.

Die Citrazinsäure bildet sich ferner durch Behandlung des Aconitsäuretrimethylesters

$$\begin{array}{l} CH_2\,COOCH_3 \\ \vert \\ C\,COOCH_3 \\ \Vert \\ CH\,COOCH_3 \end{array}$$

mit wässerigem oder alkoholischen Ammoniak (Ruhemann[1]), Schneider[2])):



Citrazinsäure.

Diese Reaktion läfst sich umkehren, denn beim Erhitzen mit Salzsäure auf 180° wird die Citrazinsäure in Ammoniak und Aconitsäure gespalten (Guthzeit und Dressel[3]); durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht die Tricarballylsäure

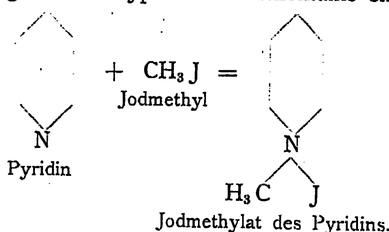
$$\begin{array}{l} CH_2\,COOH \\ CH\,COOH \\ CH_2\,COOH \end{array}$$

und Ammoniak.

Bei der Behandlung der Citrazinsäure mit Phosphorpentachlorid erhielten Behrmann und Hofmann eine Säure $C_6H_3Cl_2NO_2$, die mit Jodwasserstoffsäure erhitzt Isonicotinsäure liefert. Daraus folgt, dafs die Citrazinsäure eine *Dioxyisonicotinsäure* sein mufs.

Additionsderivate des Pyridins. — Das Pyridin liefert zwei Arten von Additionsprodukten:

1. Die eine Art entsteht dadurch, dafs das für gewöhnlich dreiwertige Stickstoffatom fünfwertig wird und so noch ein Alkylhalogen binden kann, wodurch Verbindungen vom Typus des Ammoniums entstehen, z. B.:



Jodmethylat des Pyridins.

Diese quaternären Salze erleiden beim Erhitzen auf ca. 300° eine ähnliche Atomumlagerung, wie sie Hofmann bei den alkylierten Anilinen

[1]) Ruhemann, B. **20**, 799, 3366; **21**, 1247; **23**, 831; **27**, 1271.
[2]) Schneider, B. **21**, 670.
[3]) Guthzeit und Dressel, A. **262**, 89.

beobachtete; das am Stickstoff gebundene Alkylradikal wandert an ein Kohlenstoffatom des Ringes, wodurch sich das Salz eines Pyridinhomologen bildet.

So entsteht aus dem Pyridinjodmethylat $C_5H_5\ N<^{CH_3}_{J}$ das jodwasserstoffsaure Salz eines Methylpyridins $CH_3-C_5H_4-N<^{H}_{J}$.

Diese von Ladenburg entdeckte Reaktion ist für die Synthese von Pyridinhomologen sehr fruchtbar geworden

2. Die zweite Art von Pyridinadditionsprodukten entsteht durch Sättigung der doppelt gebundenen Kohlenstoffatome im Pyridinring.

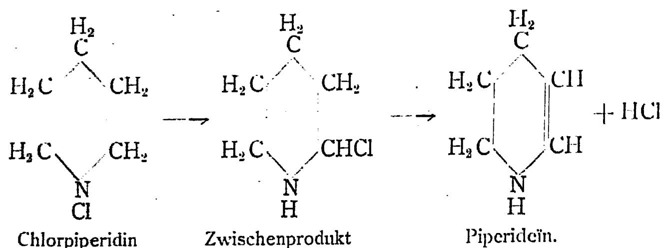
So nimmt das Pyridin ein, zwei oder drei Moleküle Chlor, Brom oder Wasserstoff auf. Die Halogenderivate sind im allgemeinen indes wenig beständig und auch wenig untersucht; wichtig dagegen sind die Wasserstoffadditionsprodukte.

Von diesen sind theoretisch die Dihydrüre C_5H_7N in mehreren isomeren Formen zu erwarten, doch ist überhaupt noch kein Dihydropyridin rein dargestellt; die Tetrahydrüre (*Piperideïne*) C_5H_9N auch in mehreren Isomeren denkbar — sind bisher noch recht unvollkommen studiert; dagegen ist das Hexahydrür (Piperidin) $C_5H_{11}N$, das nur in einer einzigen Form vorkommen kann, gut bekannt und gründlichst untersucht.

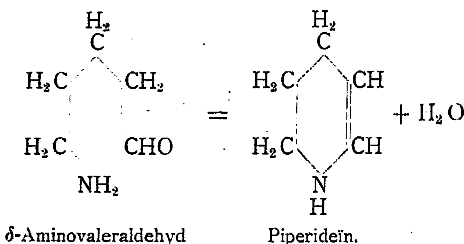
Piperideïne. — Durch partielle Reduktion des Pyridins zum Piperideïn zu gelangen, ist bisher mit keinem Reduktionsmittel gelungen, da die Einwirkung stets bis zum vollständig hydrierten Pyridin, dem Piperidin ging. Deswegen schlug man den umgekehrten Weg ein, aus dem Piperidin durch Wegnahme von zwei Atomen Wasserstoff zu dem gesuchten Piperideïn zu gelangen (Lellmann und Schwaderer[1]).

Behandelt man Piperidin mit Chlorkalk, so bildet sich ein *Chlorpiperidin,* in dem das Chloratom das am Stickstoff befindliche Wasserstoffatom ersetzt. Bei der Behandlung dieses Chlorpiperidins mit alkoholischem Kali, tritt nun das Chloratom mit einem Wasserstoffatom des Piperidinringes als Salzsäure aus und es entsteht ein Piperideïn. Dieses Piperideïn ist eine sekundäre Base und Lellmann und Schwaderer nehmen darum zur Erklärung der Reaktion zuerst eine Wanderung des Chloratoms in die α-Stellung an, in folgender Weise:

[1] Lellmann und Schwaderer, B. **22**, 1318, 1328.



Ein Piperideïn, das mit dem obigen möglicherweise identisch ist, wurde bei der Destillation des δ-Aminovaleraldehyds mit Ätzkali erhalten:



Der δ-Aminovaleraldehyd bildet sich durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Piperidin (Wolffenstein[1]).

Das Piperideïn, auf ein oder die andere Weise erhalten, ist eine sekundäre Base von stärkerer Alkalität wie das Pyridin. Es ist eine in Wasser leicht lösliche Flüssigkeit, von der es übrigens schwierig ist mit Sicherheit ihre Eigenschaften anzugeben, denn sie polymerisiert sich mit der gröfsten Leichtigkeit unter fortwährender Änderung ihres Charakters.

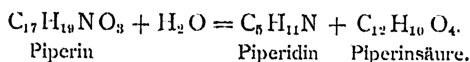
Es mag hierbei bemerkt werden, dafs unvollständig hydrierte Pyridine, welche noch eine doppelte Bindung besitzen, zur Polymerisation besondere Neigung besitzen.

Einige Homologe der Piperideïne sind übrigens genauer untersucht wie die Piperideïne selber; besonders die Pipecoleïne und die Coniceïne, die später abgehandelt werden (s. S. 35).

Piperidin. — Das Piperidin wurde zuerst von Wertheim und Rochleder[2]) (1848) bei der Destillation des Alkaloïds Piperin mit Natronkalk erhalten, aber sie hielten es für Anilin. Einige Jahre später stellten dann Anderson[3]) und Cahours[4]) die Formel für diese neue Base als

[1]) Wolffenstein, B. **25**, 2777.
[2]) Wertheim und Rochleder, A. **54**, 255; **70**, 58.
[3]) Anderson, A. **75**, 82; **84**, 345.
[4]) Cahours, A. ch. (3) **38**, 76.

$C_5H_{11}N$ fest und Cahours gab ihr auch den Namen Piperidin, den sie seitdem trägt. Das Piperidin entsteht auch bei der Spaltung des Piperins durch alkoholisches Kali (s. S. Piperin):



$$C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O = C_5H_{11}N + C_{12}H_{10}O_4.$$

Piperin — Piperidin — Piperinsäure.

Johnstone [1]) fand das Piperidin neben dem Piperin in kleiner Menge im Pfeffer.

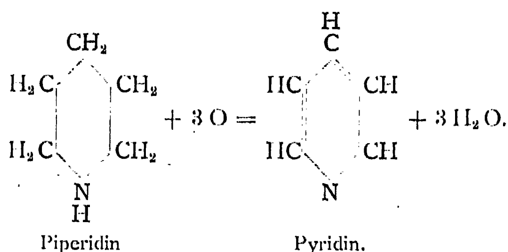
Das Piperidin ist eine farblose Flüssigkeit, von ammoniakalischem Geruch; löslich in jedem Verhältnis im Wasser, Alkohol, Äther und Benzol. Es siedet bei 105° und erstarrt bei −17°; sein spezifisches Gewicht ist 0,88 bei 0°; es ist eine sehr starke Base, die aus der Luft Kohlensäure anzieht.

Als sekundäre Base läfst sich das Imidwasserstoffatom durch die verschiedensten Atomgruppen (Alkyle, organische und anorganische Säurereste etc.) vertreten und hat man auch auf diese Weise eine Fülle von interessanten Verbindungen dargestellt, auf deren Einzelheiten wir hier nicht im Speziellen eingehen wollen.

Die Konstitution des Piperidins und seine Beziehung zum Pyridin wurde erst ziemlich spät erkannt.

Im Jahre 1879 erhielt Hofmann [2]) aus dem Piperidin durch Erhitzen mit Brom und Wasser auf 200—220° ein Dibromoxypyridin.

Im selben Jahr gelang dann aber Königs [3]) der elegante Versuch, das Piperidin durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure auf 300° direkt in Pyridin überzuführen. Bei dieser hohen Temperatur wirkt die Schwefelsäure oxydierend ein, indem sie selbst dabei zu schwefliger Säure reduziert wird:



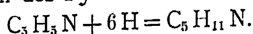
Piperidin — Pyridin.

Nach neueren Untersuchungen läfst sich auch die Oxydation des Piperidins zu Pyridin durch Erhitzen mit Nitrobenzol auf 250° (Lellmann

[1]) Johnstone, *Chemical News*, **58**, 235.
[2]) Hofmann, B. **12**, 985.
[3]) Königs, B. **12**, 2341.

und Geller[1]), mit Silberacetat auf 180° (Tafel[2])), oder mit Arsensäu auf 300° (Königs[3])) bewirken.

Die Anschauung, dafs das Piperidin ein hexahydriertes Pyrid wäre, liefs sich andererseits auch durch die Reduktionsfähigkeit d Pyridins zum Piperidin beweisen und führte Königs[4]) im Jahre 1881 diese Versuch durch Erhitzen des Pyridins mit Zinn und Salzsäure aus:



$$C_5H_5N + 6H = C_5H_{11}N.$$

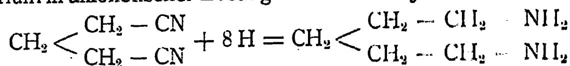
Ladenburg[5]) zeigte später, dafs bei Anwendung von Natrium u Alkohol als Reduktionsmittel diese Reaktion quantitativ verläuft.

Piperidin soll sich auch nach Ahrens[6]) durch elektrolytische R duktion bilden, doch haben neuere Versuche diese Angabe nicht b stätigen können (Pincussohn[7])).

Wir kennen heute mehrere Synthesen des Piperidins. Alle die: Bildungsweisen haben das Gemeinsame an sich, dafs sie durch Schlu einer offenen Kette von der allgemeinen Form $x - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH - y$ zu Stande kommen.

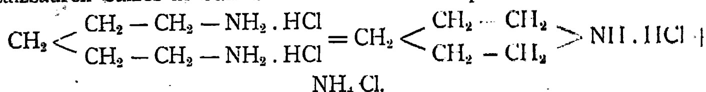
1. Die erste dieser Synthesen gelang Ladenburg[8]) im Jahre 18 auf folgende Weise:

Das Trimethylencyanid wird durch die reduzierende Einwirku von Natrium in alkoholischer Lösung in Pentamethylendiamin verwandel



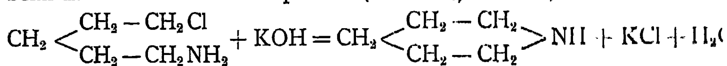
$$CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CN \\ CH_2 - CN \end{matrix} + 8H = CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2 - NH_2 \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 \end{matrix}$$

Diese letztere Verbindung zersetzt sich beim raschen Erhitzen ihr salzsauren Salzes in Salmiak und salzsaures Piperidin.



$$CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2 - NH_2 . HCl \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 . HCl \end{matrix} = CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} > NH . HCl + NH_4Cl.$$

2. Das normale ω-Chloramylamin und ω-Bromamylamin liefe beim Erhitzen mit Alkali Piperidin (Gabriel[9]), Blank[10]).



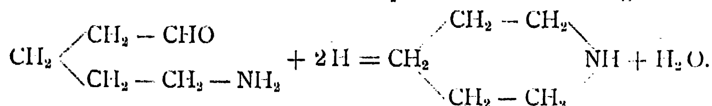
$$CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2Cl \\ CH_2 - CH_2NH_2 \end{matrix} + KOH = CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} > NH + KCl + H_2O$$

3. Der δ-Aminovaleraldehyd, der bisher allerdings nur durch Ox

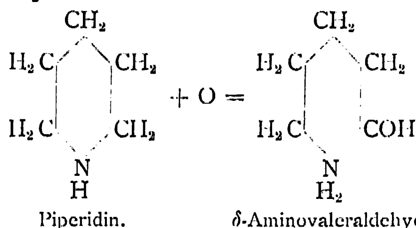
---

[1]) Lellmann und Geller, B. **21**, 1921.
[2]) Tafel, B. **25**, 1619.
[3]) Königs, B. **30**, 1336.
[4]) Königs, B. **14**, 1856.
[5]) Ladenburg, B. **17**, 156, 388, 513; A. **247**, 1.
[6]) Ahrens, *Zeitschrift für Elektrochemie*, **2**, 577.
[7]) Pincussohn, *Zeitschrift für anorganische Chemie*, **14**, 379.
[8]) Ladenburg, B. **18**, 2956, 3100.
[9]) Gabriel, B. **25**, 421.
[10]) Blank, B. **25**, 3040.

dation aus dem Piperidin gewonnen werden konnte, bildet bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure Piperidin (Wolffenstein[1]).



Umgekehrt läfst sich auch der Piperidinring zwischen dem Stickstoffatom und einem benachbarten Kohlenstoff ziemlich leicht aufsprengen, so bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd, wobei sich der δ-Aminovaleraldehyd bildet:



Piperidin. δ-Aminovaleraldehyd.

Leichter noch vollzieht sich dieser Bruch des Ringes bei den n-acylierten Piperidinderivaten durch Kaliumpermanganat. So erhält man aus dem *Benzoylpiperidin* $C_5H_{10}N(C_6H_5CO)$ die Benzoyl-δ-Aminovaleriansäure (Schotten[2]), aus dem *Sulfopiperid* $(C_5H_{10}N)_2SO_2$ die Sulfo-δ-aminovaleriansäure (Töhl und Framm[3]) und aus dem *Cyanacetylpiperid* $C_5H_{10}NCOCH_2CN$ die Oxalyl-δ-Aminovaleriansäure (Guareschi[4]).

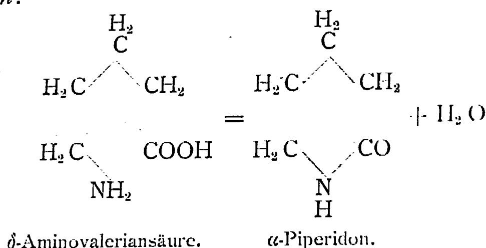
Aus dem *Piperylurethan* $C_5H_{10}NCO_2C_2H_5$ entsteht durch Oxydation mit Salpetersäure die Verbindung $C_4H_8NO_2CO_2C_2H_5$ und diese wird durch Salzsäure in Chloraethyl, Kohlensäure und *Piperidinsäure* $C_4H_9NO_2$ gespalten (Schotten[2]). Diese Piperidinsäure erwies sich nach Untersuchungen und der Synthese von Gabriel[5]) als *γ-Aminobuttersäure* $NH_2CH_2CH_2CH_2COOH$. Man mufs daher annehmen, dafs bei der Oxydation des Piperylurethans nicht allein der Piperidinring aufgesprengt wird, sondern dafs aufserdem eine der ihn bildenden CH_2-Gruppen herausgedrängt wird.

Die aus dem Piperidin durch Ringsprengung erhaltenen δ-Aminovaleriansäure und γ-Aminobuttersäure zeigen nun wieder eine grofse Tendenz unter Wasseraustritt innere Anhydride zu bilden unter gleichzeitiger Ringschliefsung.

---

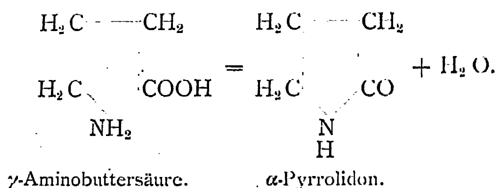
1) Wolffenstein, B, **25**, 2777, **26**, 2991.
2) Schotten, B. **16**, 643; **17**, 2545; **21**, 2235.
3) Töhl und Framm B. **27**. 2012.
4) Guareschi, B. **26**, Ref. 92.
5) Gabriel, B. **23**, 1767.

So erhält man aus der Aminovaleriansäure beim Erhitzen das *α-Piperidon*:



δ-Aminovaleriansäure. α-Piperidon.

während die Aminobuttersäure die entsprechende Verbindung in der Pyrrolreihe giebt, das *α-Pyrrolidon* (Gabriel[1]).



γ-Aminobuttersäure. α-Pyrrolidon.

Die δ-Aminovaleriansäure und die γ-Aminobuttersäure üben keine besondere physiologische Wirkung aus, während das Piperidon und das Pyrrolidon stark giftig sind. Wir haben hier einen interessanten Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung, denn offenbar hängt bei diesen Verbindungen die ringförmige Figuration aufs engste mit den physiologischen Eigenschaften zusammen.

Es sei hierbei anschliefsend bemerkt, dafs das oben erwähnte Pentamethylendiamin, das zur Piperidinsynthese diente, sich mit dem aus verwesenden Leichen abgeschiedenen *Cadaverin* (Brieger[2]) vollständig identisch (Ladenburg[3]) und ungiftig erwiesen hat. Auch hier hängt offenbar die geringe physiologische Wirkung mit der offenen kettenförmigen Struktur der Base zusammen.

Wir müssen hier noch eine letzte Art der Piperidin-Ringsprengung besprechen, die unter gleichzeitigem Austritt von Stickstoff vor sich geht, und die bei einer gröfseren Zahl von Alkaloïden (Coniin, Codeïn Tropidin) wertvolle Konstitutionsaufschlüsse geliefert hat. Diese Reaktion, die wir Hofmann verdanken, beruht in folgendem:

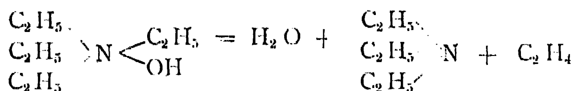
Das Piperidin kann als sekundäre Base seinen Imidwasserstoff beim Erhitzen mit Jodmethyl gegen die Methylgruppe austauschen und

---

[1]) Gabriel, B. **23**, 1767.
[2]) Brieger, *Weitere Untersuchungen über Ptomaine*, Berlin, 1885.
[3]) Ladenburg, B. **19**, 2585, **20**, 2216.

so das *Methylpiperidin* $C_5H_{10}NCH_3$ bilden. Dieses, als tertiäre Base kann nun wiederum ein Molekül Jodalkyl aufnehmen und entsteht so ein Derivat vom Typus des Ammoniums. Dieses so erhaltene Jodmethylat des Methylpiperidins $C_5H_{10}NCH_3 . CH_3J$ wird durch Alkalien nicht mehr zersetzt, wohl aber durch Silberoxyd und dadurch in das Methylhydrat umgewandelt.

Bald nach seiner Entdeckung der organischen Verbindungen vom Typus des Ammoniums, bemerkte nun Hofmann[1]), dafs diese Hydrate beim Erhitzen gespalten werden in Wasser, in ein tertiäres Amin und in einen ungesättigten Kohlenwasserstoff. Beispiel:

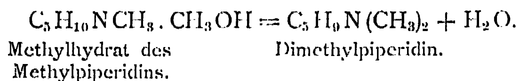


$$(C_2H_5)_3 N < {C_2H_5 \atop OH} = H_2O + (C_2H_5)_3 N + C_2H_4$$

Tetraaethylammoniumhydrat. Triaethylamin Aethylen.

Diese Reaktion wandte nun Hofmann im Jahre 1881 auf die quaternären Basen des Piperidins an und fand, dafs ihre Zersetzung nicht nach der oben aufgestellten Regel vor sich ging.

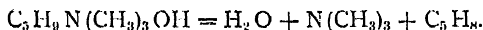
So lieferte ihm das Methylhydrat des Methylpiperidins bei der trockenen Destillation keinen Kohlenwasserstoff, sondern nur Wasser und eine Base von der Formel $C_7H_{15}N$, die er *Dimethylpiperidin* nannte:



$$C_5H_{10}NCH_3 . CH_3OH = C_5H_9N(CH_3)_2 + H_2O.$$

Methylhydrat des Methylpiperidins. Dimethylpiperidin.

Dieses Dimethylpiperidin ist nun wieder eine tertiäre Basis und kann sich demgemäfs mit Jodmethyl von neuem verbinden. Das so entstehende Jodmethylat wird durch Silberoxyd in das entsprechende Hydrat $C_5H_9N(CH_3)_2 CH_3OH$ umgewandelt, das sich nun bei der trockenen Destillation nach der oben aufgestellten Hofmann'schen Regel in Wasser, Trimethylamin und einen Kohlenwasserstoff von der Formel C_5H_8, das Piperylen spaltet:



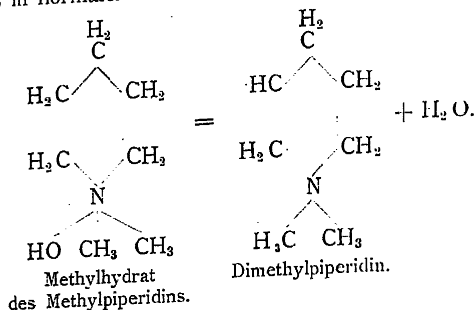
$$C_5H_9N(CH_3)_3OH = H_2O + N(CH_3)_3 + C_5H_8.$$

Das Piperylen siedet bei 42°; als ungesättigter Kohlenwasserstoff verbindet es sich leicht mit Brom und zwar nimmt es vier Atome davon auf.

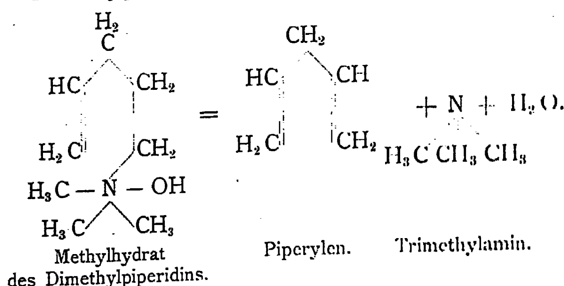
Ladenburg[3]) scheint die richtige Auslegung dieser verschiedenen Reaktionen gefunden zu haben: Der Ring des Methylpiperidins wird bei der Destillation seines Methylhydrates zuerst gesprengt, es bildet

[1]) Hofmann, A. **78**, 263.
[2]) Hofmann, B. **14**, 494, 659.
[3]) Ladenburg, B. **14**, 1346; **15**, 1024; **16**, 2057; A. **279**, 344.

sich Dimethylpiperidin und aus diesem geht dann die Bildung des Piperylens in normaler Weise nach folgenden Gleichungen vor sich.

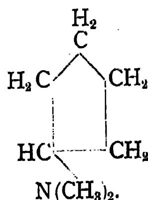


Methylhydrat des Methylpiperidins. Dimethylpiperidin.



Methylhydrat des Dimethylpiperidins. Piperylen. Trimethylamin.

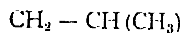
Wir wollen auch nicht unerwähnt lassen, dafs Ladenburg das Dimethylpiperidin möglicherweise als Derivat eines C-Pentans anspricht, von folgender Formel:



Das Dimethylpiperidin oder *Butallylcarbindimethylamin* genannt $CH_2 = CH\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,N\,(CH_3)_2$ zeichnet sich noch besonders dadurch aus, dafs es den Übergang zu den *Pyrrolidinverbindungen* bildet (Hofmann[1]), Roser[2]), Merling[3]), Ladenburg[4]). Behandelt man es nämlich mit Salzsäuregas, so entsteht das Hydrochlordimethylpiperidin

[1]) Hofmann, B. **14**, 666.
[2]) Roser, A. **247**, 62.
[3]) Merling, A. **264**, 310.
[4]) Ladenburg, A. **279**, 344.

(δ-Chloramyldimethylamin) $CH_3\,CHCl\,CH_2\,CH_2\,CH_2N\,(CH_3)_2$, das sich beim Erwärmen in das n-α-Dimethylpyrrolidinchlormethylat



$CH_2 - CH\,(CH_3)$
|
$CH_2 - CH_2$ $\rangle N\,(CH_3)_2\,Cl$ umsetzt, welches beim Erhitzen weiterhin in n-*Methyl-α-Methylpyrrolidin*



$H_2C - CH\,(CH_3)$
NCH_3
$H_2C\ \ CH_2$

und Chlormethyl CH_3Cl zerfällt.

Diese verschiedenen Übergänge waren bei der Konstitutionserforschung des Tropins von grofser Bedeutung.

II. Homologe des Pyridins.

Die Homologen des Pyridins leiten sich von diesem durch Ersatz eines oder mehrerer Wasserstoffatome durch Alkylradikale ab. Die Stellung dieser Seitenketten bestimmt man wie in der aromatischen Reihe durch Oxydation, wodurch die Seitenketten in Carboxyle verwandelt werden, während der Pyridinring vollständig intakt bleibt Man gelangt so, je nach der Anzahl der Seitenketten zu mono- oder polycarboxylierten Säuren des Pyridins, aus deren Konstitution sich dann ein Rückschlufs auf die ursprünglich vorhandenen Seitenketten an Zahl und Stellung machen läfst

Die Pyridinhomologen begleiten die Muttersubstanz im Dippel'schen Öl und im Steinkohlenteer. Anderson[1]) erhielt (1846–1851) aus dem Destillationsprodukt der Knochen folgende Basen:

Pyridin C_5H_5N
Picolin C_6H_7N
Lutidin C_7H_9N
Collidin $C_8H_{11}N$
Parvolin $C_9H_{13}N$

und andere höhere Homologen.

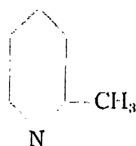
A. Picoline (Methylpyridine) C_6H_7N.

Anderson beschrieb das Picolin des Dippel'schen Öls als eine bei 130—140° siedende Flüssigkeit, die bei —18° noch nicht fest wird, sich in Wasser in jedem Verhältnis löst und in allen ihren Eigenschaften dem Pyridin sehr nahe kommt.

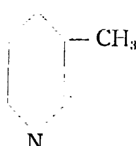
Im Jahre 1879 zeigten Weidel[2]) und später auch Ost[3]) und Lange[4]), dafs das Picolin Andersons kein einheitliches Produkt wäre, sondern ein Gemisch dreier isomerer Basen. Sie trennten diese drei Verbindungen mit Hülfe ihrer Platinsalze von einander und stellten ihre Konstitution durch Überführung in die drei Pyridinmonocarbonsäuren fest.

---

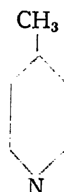
[1]) Anderson, *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, **16**, 123, 463; **20**, 247; **21**, 219.
[2]) Weidel, B. **12**, 1989; M. **1**, 46.
[3]) Ost, J. pr. **27**, 286.
[4]) Lange, B. **18**, 3436.



α-Picolin.
Siedep. 129°; liefert bei der Oxydation: Picolinsäure.



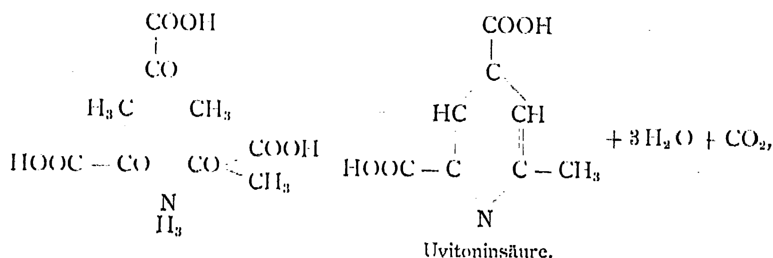
β-Picolin.
Siedep. 142—143°; liefert bei der Oxydation: Nicotinsäure.



γ-Picolin.
Siedep. 144—145°; liefert bei der Oxydation: Isonicotinsäure.

Diese drei Picoline sind auch synthetisch erhalten.

1) α-**Picolin.** — Dasselbe wurde von Böttinger[1]) synthetisiert. Bei der Behandlung von Brenztraubensäure $CH_3CO\,COOH$ mit Ammoniak entsteht nämlich die α Picolin-γα-Dicarbonsäure, die sogenannte *Uvitoninsäure.*



die mit Kalk destilliert unter Kohlensäureabspaltung in α-Picolin übergeht.

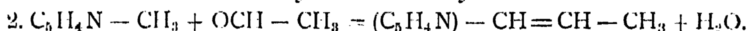
Die Konstitution der Uvitoninsäure ist von Altar[2]) bestimmt.

α-Picolin bildet sich auch neben γ-Picolin bei der allgemeinen Ladenburg'schen Synthese durch Erhitzen des Pyridinjodmethylats auf 300° (Lange[3])).

Das α-Picolin ist von seinen beiden Isomeren durch seine Fähigkeit sich mit Ketonen und Aldehyden zu verbinden charakteristisch unterschieden. Je nach den Versuchsbedingungen lagern sich hierbei entweder die Körper einfach zusammen und es entstehen so die *Alkamine* (Seite 48) oder die Reaktion geht unter Wasseraustritt vor sich und die entstehende Verbindung besitzt dann eine ungesättigte Seitenkette.



1. $(C_5H_4N) - CH_3 + CH_2O = (C_5H_4N) - CH_2 - CH_2OH.$
α-Picolin. Formaldehyd. α-Picolylalkamin.



2. $C_5H_4N - CH_3 + OCH - CH_3 = (C_5H_4N) - CH{=}CH - CH_3 + H_2O.$
α-Picolin. Acetaldehyd. α-Allylpyridin.

[1]) Böttinger, B. **10**, 362; **13**, 2032, A. **188**, 330, **208**, 122.
[2]) Altar, A. **237**, 182.
[3]) Lange B. **18**, 3436.

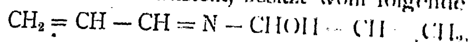
Zu dieser Reaktion sind alle Pyridin- und Chinolinverbindungen geeignet, die in der α-Stellung eine Methylgruppe haben.

2) β-Picolin. — Das β-Picolin ist bei der Zersetzung mehrer Alkaloïde erhalten worden. So entsteht es aus dem Strychnin u Brucin beim Erhitzen mit Kalk (Stoehr[1]), aus dem Guvacin du Destillation mit Zinkstaub (Jahns[2]).

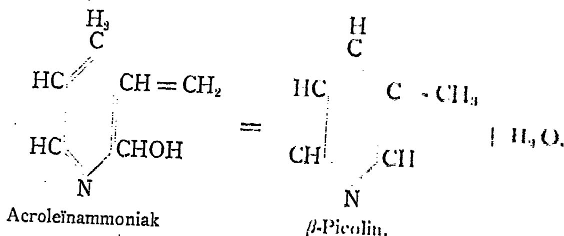
Es hat sich ferner neben einigen anderen Basen, im Tabaksrau aufgefunden, wie es auch bei den pyrogenetischen Prozessen aus de Nicotin selber sich bildet (Kifsling[3]), Vohl und Eulenburg[4]).

Vom β-Picolin sind mehrere Synthesen bekannt.

Zuerst wurde es von Baeyer[5]) bei der Destillation des Acrole ammoniaks dargestellt (1870). Das Acroleïnammoniak, das beim Einleit von Acroleïn in Ammoniak entsteht, besitzt wohl folgende Konstitutio



Durch die Wirkung der Hitze tritt nun Wasser aus, die Ket schliefst sich und unter gleichzeitiger Wanderung eines Wasserstoffatoı bildet sich das β-Picolin:



Acroleïnammoniak β-Picolin.

Das β-Picolin bildet sich ferner beim Erhitzen von Glycerin, Pho phorsäureanhydrid mit Acetamid (Zanoni[6]), Hesekiel[7]) respektive m Ammonsulfat oder Phosphat (Stoehr[8]), Schwarz[9]), Storch[10])).

Bei allen diesen Bildungsweisen nehmen wir an, dafs zuerst a dem Glycerin durch Wasserentziehung Acroleïn entsteht, welches sic dann mit dem Ammoniak zum Pyridinring kondensiert. Diese Synthes gleicht also vollkommen derjenigen, die bei der Bildung der Pyridi basen im Dippel'schen Tieröl vor sich geht. Auch hierbei entstel

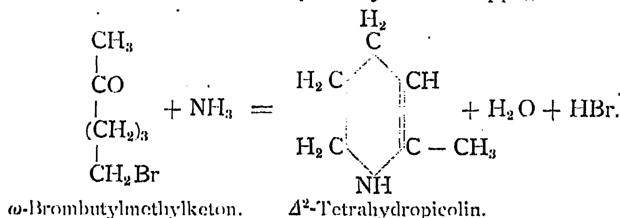
[1]) Stoehr, B. **20**, 810, 2727; J. pr. **42**, 399, 415.
[2]) Jahns, A. *Pharm.* **229**, 669.
[3]) Kifsling, *Dingler's polytechnisches Journal*, **244**, 64, 234.
[4]) Vohl und Eulenburg, A. *Pharm.* **147**, 130.
[5]) Baeyer, A. **155**, 281.
[6]) Zanoni, *Annali di chimica*, **74**, 13.
[7]) Hesekiel, B. **18**, 910, 3091.
[8]) Stoehr, J. pr. **43**, 153.
[9]) Schwarz, B. **24**, 1676.
[10]) Storch, B. **19**, 2456.

zuerst aus dem den Knochen anhängenden Fett Acroleïn, während als Ammoniakquelle die Knorpelsubstanz der Knochen dient.

3. **γ-Picolin.** — Das γ-Picolin wurde von Hantzsch [1]) aus dem symmetrischen Trimethylpyridin (Seite 44) durch Wegoxydation der beiden Methylgruppen in $\alpha\alpha_1$-Stellung dargestellt. Es bildet sich ferner in gröfserer Menge neben der α-Verbindung beim Erhitzen des Pyridinmethyljodids durch die molekulare Wanderung der Alkylgruppe (Lange [2])) an das γ-Kohlenstoffatom. Schliefslich ist auch seine Bildung durch Erhitzen der Cincholoiponsäure mit verdünnter Schwefelsäure auf 260—270° hervorzuheben (Skraup [3])). Die Cincholoiponsäure ist ein Oxydationsprodukt der Chinaalkaloïde.

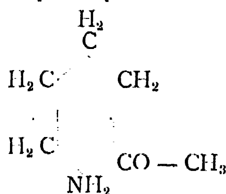
Pipecoleïn (Tetrahydropicolin) $C_6H_{11}N$. Von den drei theoretisch möglichen isomeren Pipecoleïnen besitzen wir für eines derselben ein gutes Darstellungsverfahren, das sogar im weiteren Sinne ausdehnungsfähig ist.

Dieses *α-Pipecoleïn* entsteht durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf das ω-Brombutylmethylketon (Lipp [4])):



ω-Brombutylmethylketon. Δ²-Tetrahydropicolin.

Bei dieser Reaktion ist als erstes aber unbeständiges Zwischenprodukt wohl das *γ-Aminobutylmethylketon*



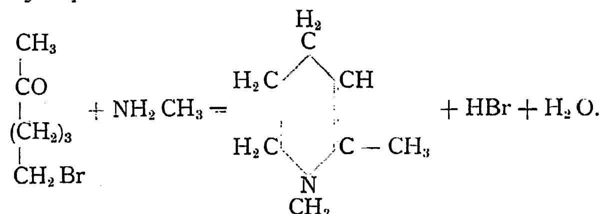
anzunehmen, aus dem dann unter Wasseraustritt das Tetrahydropicolin sich bildet.

Das Tetrahydropicolin ist eine sekundäre Base; es ist flüssig und siedet bei 131—132° (716 mm).

Diese Base ist besonders wegen ihrer Beziehung zum Tropin eifrig studiert worden. (Seite 51.)

[1]) Hantzsch, A. **215**, 61.
[2]) Lange, B. **18**, 3436.
[3]) Skraup, M. **17**, 365.
[4]) Lipp, A. **289**, 173.

Läfst man auf ω-Brombutylmethylketon wässerige Methylami lösung bei gewöhnlicher Temperatur einwirken, so entsteht das *n-Meth Δ²-Tetrahydropicolin:*



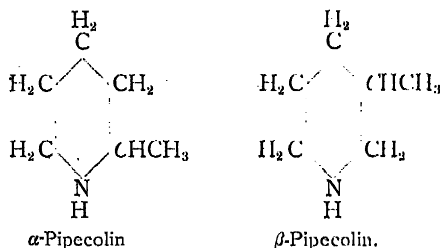
Das Pipecoleïn geht durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure i das Pipecolin über.

Pipecoline. — (Methylpiperidine, Hexahydropicoline) $C_6H_{13}N$.

Die Pipecoline werden entweder durch Reduktion der drei en sprechenden Picoline nach der vorzüglichen Darstellungsweise mittel Natrium und Alkohol erhalten (Ladenburg[1])) oder durch analoge Sy thesen, wie wir sie beim Piperidin besprochen (Granger[2])).

Das *α-Pipecolin* siedet bei 118—119°. das *β-Pipecolin* bei 124°, da das γ-Pipecolin bei 127—129°. Die Siedepunkte steigen also bei de isomeren Pipecolinen etwa in derselben Weise an, wie bei den ent sprechenden Picolinen.

Das α- und das β-Pipecolin sind die ersten Verbindungen mi asymmetrischem Kohlenstoffatom, denen wir bei dieser raschen Über sicht der Pyridinverbindungen bisher begegnet sind:



α-Pipecolin β-Pipecolin.

Nach der Theorie von Le Bel und van't Hoff müssen sich diese Verbindungen in optische Antipoden spalten lassen und ist diese Spaltung auch in der That durch fraktionierte Krystallisation der Bitartrate durchgeführt worden[2]) (Ladenburg[3]), Granger).

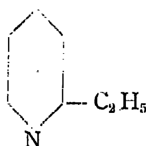
[1]) Ladenburg, B. **17**, 388; **18**, 47, 910; **20**, 288; A. **247**, 1.
[2]) Granger, B. **30**, 1060.
[3]) Ladenburg, B. **26**, 854, 1069; **27**, 75, 853, 1409; A. **279**, 344.

Die ganze Alkaloïdreihe bietet überhaupt eine Fülle von Verbindungen, die zur Aufklärung stereoisomerer Verhältnisse von Bedeutung sind.

B. Lutidine. C_7H_9N.

Es sind theoretisch 9 isomere Lutidine zu erwarten und zwar 3 *Aethylpyridine* und 6 *Dimethylpyridine*. Von diesen sind bekannt alle 3 Aethyl- und 5 Dimethylverbindungen.

1. und 2. Das α- und das *γ-Aethylpyridin* bildet sich gleichzeitig beim Erhitzen des Pyridinjodäthylats auf 290° (Ladenburg [1]).



α-Aethylpyridin.
Siedep. 148,5° liefert bei der Oxydation Picolinsäure.



γ-Aethylpyridin.
Siedep. 164—166°; liefert bei der Oxydation Isonicotinsäure.

Die α-Verbindung wird aufserdem bei der Destillation des Norhydrotropidins (Ladenburg [2]) und des Ecgonins (Stoehr [3]) über Zinkstaub gewonnen.

3. Das *β-Aethylpyridin* hat für uns besondere Wichtigkeit, weil es als Zersetzungsprodukt des Chinins und seiner Abbauprodukte gewisse Rückschlüsse auf die Konstitution dieses Alkaloïds gestattet.

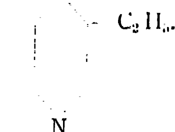
So erhielt es Williams [4]) 1855 bei der Destillation des Cinchonins und des Chinins mit Kali, welche Beobachtung später von Wischnegradsky [5]) und Oechsner [6]) bestätigt wurde; Königs [7]) bemerkte sein Vorkommen bei der Destillation des Merochinons über Zinkstaub; Weidel und Hazura [8]) und Skraup [9]) gewannen es in guter Ausbeute, als sie das Cincholoipon derselben Behandlung unterwarfen.

Das β-Lutidin liess sich ferner nachweisen beim Erhitzen des Strychnins respektive des Brucins mit Kalk oder Kali (Oechsner [10]),

---

[1]) Ladenburg, B. **16**, 1410, 2059; **18**, 2961; A. **247**, 1.
[2]) Ladenburg, B. **20**, 1647.
[3]) Stoehr, B. **22**, 1126.
[4]) Williams, *Chemical News*, **44**, 307; J. **1855**, 594; **1864**, 437.
[5]) Wischnegradsky, B. **11**, 1253; **12**, 1480.
[6]) Oechsner, C. r. **91**, 296; **92**, 413.
[7]) Königs, B. **27**, 900.
[8]) Weidel und Hazura, M. **3**, 770.
[9]) Skraup, M. **7**, 517; **9**, 783.
[10]) Oechsner, C. r. **95**, 298; **96**, 200, 437.

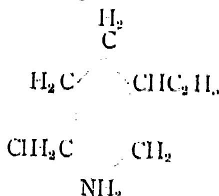
Stoehr[1]). Auch ist sein Vorkommen beim Leiten von Nicotindamp durch ein glühendes Rohr (Cahours und Etard[2]) konstatiert wor wie es auch im Tabaksrauch gefunden wurde (Vohl und Eulenburg Eine glatte Synthese des β-Aethylpyridins ist bisher nicht bekan Stoehr[4]) erhielt es in geringer Menge beim Erhitzen von Glycerin Ammon-phosphat oder -sulfat:



β-Aethylpyridin.
Siedep. 166°, liefert bei der Oxydation Nicotinsäure.

Durch Reduktion des β-Lutidins mit Natrium und Alkohol entst das β-Lupetidin[5]).

Dieses selbe *Lupetidin* wurde auch neuerdings nach einer v Gabriel aufgefundenen Methode synthetisch erhalten (Günther[6]) du Erhitzen des β-Aethyl-ε-Chloramylamins:



mit Alkali, wobei die Reaktion unter Salzsäureaustritt vor sich ge

Auch das α- und das γ-Lupetidin sind durch Reduktion der e sprechenden Lutidine bekannt geworden.

α-Lupetidin, Siedep. 142—145° (Ladenburg[7])).
β-Lupetidin, „ 154—155° (Günther[6])).
γ-Lupetidin, „ 155—158° (Ladenburg[7])).

Das α- und das β-Lupetidin sind auch in ihre beiden optisch Isomeren mit Hülfe der Bitartrate gespalten worden (Ladenburg

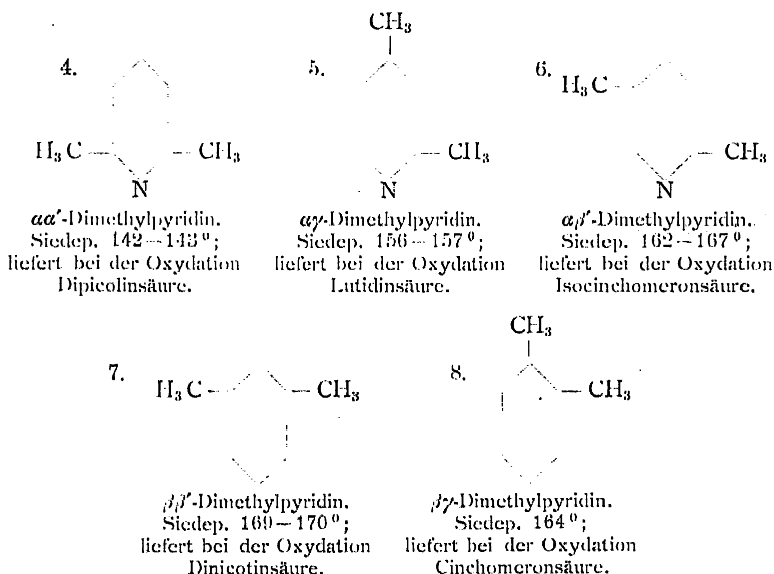
[1]) Stoehr, J. pr. **42**, 399, 415.
[2]) Cahours und Etard, C. r. **90**, 275.
[3]) Vohl und Eulenburg, A. *Pharm.* **147**, 130.
[4]) Stoehr, J. pr. **43**, 153; **45**, 20.
[5]) Die Nomenklatur für die *hydrierten* Pyridinbasen wird gebildet, inde in den Namen der nichthydrierten Basen hinter die erste Silbe ein „pe" ei geschoben wird: Pyridin—Piperidin; Lutidin—Lupetidin.
[6]) Günther, B. **31**, 2134.
[7]) Ladenburg, B. **17**, 388; **18**, 2961.
[8]) Ladenburg, A. **247**, 1.

Günther[1]). Die physiologische Untersuchung des β-Lupetidins hat Ehrlich vorgenommen (Ehrlich[2]).

Die fünf gegenwärtig bekannten *Dimethylpyridine* finden sich zusammen in der Fraktion des Dippel'schen Öls, welche Anderson als Lutidin bezeichnet hatte. Den Namen *Lutidin* wählte Anderson für diese Basenfraktion, weil dieselbe sich dem *Toluidin* isomer erwies.

Um die Trennung dieser fünf Isomeren und der Bestimmung ihrer Konstitution haben sich besonders bemüht: Weidel und Herzig, Weidel und Hazura, Ladenburg und Roth, Lunge und Rosenberg, Schulze[3]).

Man kann diesen Lutidinen heute mit Sicherheit folgende Konstitutionsformeln beilegen:



αα'-Dimethylpyridin. Siedep. 142—143°; liefert bei der Oxydation Dipicolinsäure.

αγ-Dimethylpyridin. Siedep. 156—157°; liefert bei der Oxydation Lutidinsäure.

αβ'-Dimethylpyridin. Siedep. 162—167°; liefert bei der Oxydation Isocinchomeronsäure.

ββ'-Dimethylpyridin. Siedep. 169—170°; liefert bei der Oxydation Dinicotinsäure.

βγ-Dimethylpyridin. Siedep. 164°; liefert bei der Oxydation Cinchomeronsäure.

Eine grössere Zahl von Synthesen ist für diese Basen bekannt, doch verzichten wir auf eine besondere Aufzählung derselben, da diese Dimethylpyridine bisher zur Konstitutionsaufklärung der vegetabilischen Alkaloïde keine Wichtigkeit erlangt haben.

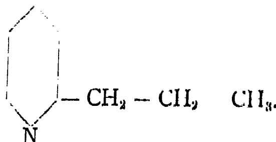
[1]) Günther, B. **31**, 2134.
[2]) Ehrlich, B. **31**, 2141.
[3]) Weidel und Herzig, M. **1**, 1. — Weidel und Hazura, M. **5**, 656. — Ladenburg und Roth, B. **18**, 913, 1500. — Lunge und Rosenberg, B. **20**, 127. — Ahrens, B. **29**, 2996. — Schulze, B. **20**, 411.

C. Collidine, $C_8H_{11}N$.

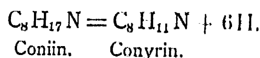
Die Zahl der theoretisch möglichen Collidine beläuft sich auf 22; davon kennt man:

2 Propylpyridine (normale)	—	theoretisch möglich	3.
2 Isopropylpyridine	—	" "	3.
4 Methyläthylpyridine	—	" "	10.
2 Trimethylpyridine	—	" "	6.

1. *α-Propylpyridin:*



Dasselbe ist von Hofmann [1]) auch *Conyrin* genannt, da es aus dem Coniin bei der Destillation seines salzsauren Salzes mit Zinkstaub entsteht:



$$C_8H_{17}N = C_8H_{11}N + 6H.$$

Coniin. Conyrin.

Später fanden Ciamician und Silber [2]), dafs salzsaures Granatanin derselben Behandlung unterworfen, ebenfalls Conyrin liefert.

Tafel [3]) erhielt das Conyrin durch Erhitzen des Coniins mit Silberacetat in essigsaurer Lösung auf 180°.

Das Conyrin ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 166—168°.

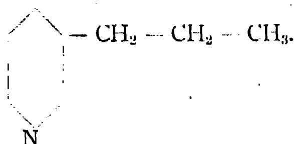
Bei der Oxydation entsteht die Picolinsäure, was beweist, dafs das Conyrin nur eine einzige Seitenkette und zwar in der *α*-Stellung besitzt. Da ferner das Conyrin mit dem von Ladenburg synthetisch erhaltenen Isopropylpyridin *nicht* identisch ist, so muss es das normale *α*-Propylpyridin vorstellen.

Aus dem Conyrin entsteht durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure auf 280—300°, das *α*-Propylpiperidin (Hofmann, Ladenburg [4])). Diese Base wurde auch durch Reduktion des *α*-Allylpyridins (Ladenburg [4])), des *α*-Propionylpyridins (Engler und Bauer [5])) und des *γ*-Coniceïns (Lellmann und Müller [6])) erhalten. Sie ist, wie wir weiter unten (s. Coniin) sehen werden, die racemische Form des Coniins.

---

[1]) Hofmann, B. **17**, 825; **18**, 109.
[2]) Ciamician und Silber, B. **27**, 2850.
[3]) Tafel, B. **25**, 1619.
[4]) Ladenburg, B. **19**, 439, 2578; A. **247**, 1.
[5]) Engler und Bauer, B. **24**, 2530; **27**, 1775.
[6]) Lellmann und Müller, B. **23**, 680.

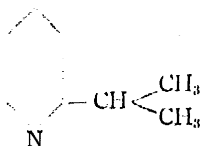
2. *β-Propylpyridin:*



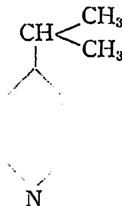
Dieses *Collidin* vom Siedepunkt 170° entsteht beim Durchleiten von Nicotin durch ein rotglühendes Rohr (Cahours und Etard[1]). Da es als Oxydationsprodukt Nicotinsäure ergiebt, so ist dadurch seine Konstitution bestimmt.

Ein Collidin, das mit dieser β-Verbindung wahrscheinlich identisch ist, findet sich nach Le Bon & Noël[2]) und Vohl & Eulenburg[3]) im Tabaksrauch.

3. *α-Isopropylpyridin:*



4. *γ-Isopropylpyridin:*



Diese beiden Basen bilden sich gleichzeitig beim Erhitzen eines Gemisches von Pyridin und Isopropyljodid auf 290° (Ladenburg[4])). Das α-Isopropylpyridin siedet bei 158—159° und liefert bei der Oxydation Picolinsäure; das γ-Isopropylpyridin siedet bei 177—178° und liefert Isonicotinsäure.

Durch Einwirkung von normalem Propyljodid auf Pyridin bei 290° erhielt Ladenburg statt der erwarteten normalen Propylpyridine auch die Isopropylpyridine, da sich das Propylradikal bei der zur Reaktion nötigen hohen Temperatur in die Isopropylgruppe umsetzt.

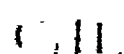
Die sonst allgemein anwendbare Ladenburg'sche Synthese zur Darstellung alkylierter α- und γ-Pyridinbasen führt demnach in diesem speziellen Fall nicht zum gewünschten Ziel.

[1]) Cahours und Etard, C. r. **92**, 1079; **96**, 275; **97**, 1218.
[2]) Le Bon und Noël, C. r. **90**, 1538.
[3]) Vohl und Eulenburg, A. *Pharm.* **147**, 130.
[4]) Ladenburg, B. **17**, 772, 1121, 1676; **18**, 1587; A. **247**, 1.

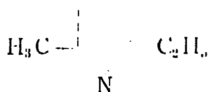
5. *α-Collidin.* 6. *β-Collidin.*



CH_3



C_2H_5



H_3C — C_2H_5



N N

Diese beiden Collidine entstehen beim Schmelzen des Cinchonins mit Ätzkali (Williams[1]), Oechsner[2]) und werden als *α-* und *β-Collidin* unterschieden. Auch das Brucin liefert bei ähnlicher Behandlung dieselben beiden Basen (Oechsner[2])).

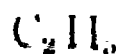
Das *α-Collidin* vom Siedep. 179—180° wird durch Kaliumpermanganat in die Dipicolinsäure übergeführt, woraus seine Konstitution folgt.

Das *β-Collidin* vom Siedep. 195—196° liefert bei partieller Oxydation die Homonicotinsäure (γ-Methyl-β-Pyridincarbonsäure) und dann die Cinchomeronsäure (βγ-Pyridindicarbonsäure).

Das β-Collidin hat auch Königs[3]) beim Erhitzen des Merochinens mit Salzsäure auf 240° aufgefunden.

7. *α-Methyl-γ-Äthylpyridin.*

C_2H_5





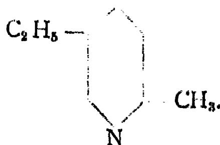
CH_3



N

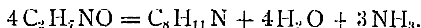
Diese Base vom Siedepunkt 169—174° wurde von Schultz[4]) durch Erhitzen des α-Picolins mit Jodaethyl auf 280—300° dargestellt und ihre Konstitution durch die Oxydation zur Lutidinsäure erwiesen. Bei der Darstellung des α-Methyl-γ-Aethylpyridins bildet sich übrigens eine Base daneben, die wahrscheinlich α-Collidin ist, trotzdem die Siedepunkte beträchtlich — circa 20° — von einander abweichen; bei der Oxydation bildet sie die Dipicolinsäure.

8. *Aldehydin oder Aldehydcollidin.*



[1]) Williams, J. **1855**, 550.
[2]) Oechsner, C. r. **91**, 296; **95**, 298; **98**, 1438; **100**, 806.
[3]) Königs, B. **27**, 1501.
[4]) Schultz, B. **20**, 2720.

Das *Aldehydin*, vom Siedepunkt 173—174°, wurde von Ador und Baeyer[1]) dargestellt durch Erhitzen einer alkoholischen Lösung von Aldehyd-Ammoniak auf 120°:



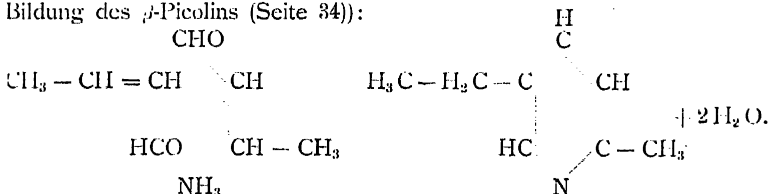
$$4\,C_2H_7NO = C_8H_{11}N + 4\,H_2O + 3\,NH_3.$$

Bei dieser Bildungsweise des Aldehydins nimmt man an, dafs sich der Aldehydammoniak zuerst in seine beiden Komponenten dissociiert und sich der so in Freiheit gesetzte Aldehyd sofort mit einem zweiten Molekül zum Crotonaldehyd kondensiert:



$$CH_3 - CH = CH - CHO.$$

Dieser reagiert nun weiter auf das Ammoniak unter Wasseraustritt und molekularer Wanderung eines Wasserstoffatoms (wie bei der Bildung des β-Picolins (Seite 34)):



Es ist noch eine grofse Reihe anderer Darstellungsweisen bekannt geworden, doch fufsen fast alle auf der obigen Kondensation. So sind noch besonders folgende Methoden hervorzuheben:

Einwirkung von Ammoniak auf Aethyliden-chlorid oder bromid (Krämer[2]), Tawildarow[3])); $4\,C_2H_4Br_2 + NH_3 = C_8H_{11}N + 8\,HBr$.

Einwirkung von Salmiak auf Glycol (Hofmann[4])) oder auf Paraldehyd (Plöchl[5])): $4\,C_2H_6O_2 + NH_4Cl = C_8H_{11}N\,HCl + 8\,H_2O$.

Destillation von Aldolammoniak (Wurtz[6])): $2\,C_4H_8O_2NH_3 = C_8H_{11}N + 4\,H_2O + NH_3$.

Einwirkung von Phosphorsäure-Anhydrid auf ein Gemenge von Paraldehyd und Acetamid (Hesekiel[7])).

Kondensation von Aldehydammoniak mit Paraldehyd (Dürkopf[8])); geeignetste Darstellungsmethode). Die Reindarstellung der Base geschieht am Besten nach Angaben von Knudsen[9]).

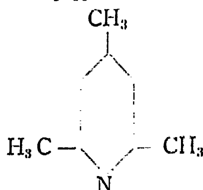
Die Stellung der Seitenketten in diesem Aldehydin ergiebt sich

[1]) Ador und Baeyer, A. **155**, 294.
[2]) Krämer, B. **3**, 262.
[3]) Tawildarow, A. **176**, 15.
[4]) Hofmann, B. **17**, 1905.
[5]) Plöchl, B. **20**, 722.
[6]) Wurtz, C. r. **95**, 263.
[7]) Hesekiel, B. **18**, 3091.
[8]) Dürkopf, B. **20**, 444.
[9]) Knudsen, B. **28**, 1759.

aus den Oxydationsprodukten; zuerst bildet sich α-Picolin-β-Carbonsäure dann Isocinchomeronsäure (Dürkopf[1]).

Bei der Reduktion des Aldehydins mit Natrium und Alkohol entstehen zwei stereoisomere *Methylaethylpiperidine (Copellidin und Isocopellidin)*. Jedes dieser beiden inaktiven Copellidine kann durch Krystallisation der Bitartrate in die optisch aktiven Basen verwandelt werden, so dafs im ganzen sechs stereoisomere α-Methyl-β'-Aethylpiperidine bekannt sind — zwei inaktive Formen, zwei Rechts- und zwei Links-Modifikationen (Levy und Wolffenstein[2]). Diese Stereoisomerie findet ihre Erklärung in der verschiedenen jeweiligen Lage der beiden Seitenketten zur Ebene des Piperidinringes (Cis- und Transstellung).

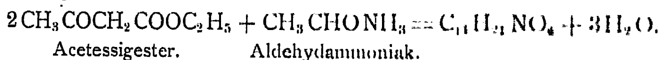
9. *Symmetrisches Trimethylpyridin*



Diese Base vom Siedepunkt 171—172° findet sich im Steinkohlenteer (Mohler[3]), Ahrens[4]). Synthetisch wird sie gewonnen durch Erhitzen von Aceton mit Salmiak respektive Harnstoff (Riehm[5]) oder auch mit Aldehydammoniak (Dürkopf[6]).

Die bei weitem wichtigste Darstellungsart aber beruht auf der Einwirkung des Acetessigesters auf Aldehydammoniak. Diese Synthese bietet uns zugleich ein typisches Beispiel für eine Reaktion, die sich in der ganzen Pyridinreihe als ungemein fruchtbar erwiesen hat und die wir Hantzsch[7]) verdanken.

Hantzsch[7]) bemerkte nämlich im Jahre 1882, dafs Acetessigäther und Aldehydammoniak schon bei Wasserbadtemperatur leicht auf einander reagieren.



$$2\,CH_3COCH_2COOC_2H_5 + CH_3CHONH_3 = C_{14}H_{21}NO_4 + 3\,H_2O.$$

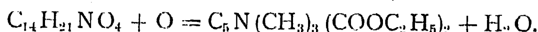
Acetessigester. Aldehydammoniak.

Beim Studium des entstandenen Körpers $C_{14}H_{21}NO_4$ wurde derselbe als ein Pyridinabkömmling erkannt und zwar als der Aethyl-

---

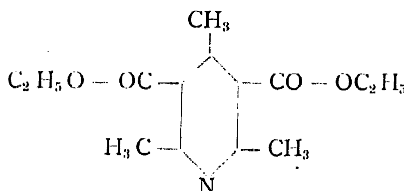
[1]) Dürkopf, B. **18**, 920, 3432; **20**, 1650; **21**, 284.
[2]) Levy und Wolffenstein, B. **28**, 2270; **29**, 1959.
[3]) Mohler, B. **21**, 1006.
[4]) Ahrens, B. **28**, 795.
[5]) Riehm, A. **238**, 1.
[6]) Dürkopf, B. **21**, 2713.
[7]) Hantzsch, B. **15**, 2914; A. **215**, 1.

ester einer Dihydrocollidindicarbonsäure. Einer sehr gemäfsigten Oxydation unterworfen, verliert nämlich dieser Ester zwei Atome Wasserstoff und geht in den Aethylester einer Collidindicarbonsäure über, die sich nach ihren Reaktionen als Trimethylpyridindicarbonsäure erwies.



$$C_{14}H_{21}NO_4 + O = C_5N(CH_3)_3(COOC_2H_5)_2 + H_2O.$$

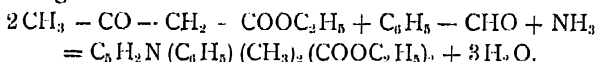
Dieser Ester:



wurde dann weiterhin verseift und zur Darstellung des symmetrischen Trimethylpyridins $\alpha\gamma\alpha'$ mit Kalk destilliert, wodurch die Carboxylgruppen abgesprengt wurden.

Hantzsch fand im weiteren Verlaufe seiner Untersuchung, dafs die obige Reaktion sich verallgemeinern lasse, dafs nicht allein der Acetaldehyd, sondern *alle* Aldehyde mit Acetessigester und Ammoniak Pyridinderivate liefern. Besonders die Untersuchung des Kondensationsprodukts vom Benzaldehyd mit Acetessigäther[1]) erlaubte den Mechanismus der Reaktion genauer zu erkennen und die Stellung der Seitenketten in den entstandenen Pyridin-Verbindungen zu bestimmen.

Benzaldehyd, Acetessigester und Ammoniak reagieren nach folgender Gleichung:



$$2\,CH_3 - CO - CH_2 - COOC_2H_5 + C_6H_5 - CHO + NH_3$$
$$= C_5H_2N(C_6H_5)(CH_3)_2(COOC_2H_5)_2 + 3\,H_2O.$$

Durch Oxydation dieser letzteren Verbindung entsteht der Phenyllutidincarbonsäureester: $C_5NC_6H_5(CH_3)_2(COOC_2H_5)_2$, der dann verseift wird und mit Kaliumpermanganat oxydiert. Hierdurch bildet sich die Tetracarbonsäure eines Phenylpyridins $C_5N(C_6H_5)(COOH)_4$, deren Kalksalz bei der Destillation Phenylpyridin $C_5H_4N(C_6H_5)$ ergiebt.

Nun läfst sich dieses Phenylpyridin durch eine energische Oxydation in Isonicotinsäure überführen, wonach sich die Konstitution des Phenylpyridins als γ-Verbindung ergiebt.

Hantzsch schloss daraus, dafs die Kondensation des Benzaldehyds mit Ammoniak und Acetessigester so vor sich geht, dafs das Radikal des Aldehyds in γ-Stellung zum Stickstoff tritt, und die Bildung des

[1]) Hantzsch, B. **17**, 1512, 2903.

Phenyllutidindicarbonsäureesters demnach durch folgende Formelbild veranschaulicht wird:

$$
\begin{array}{ccc}
 & C_6H_5 & \\
 & | & \\
 & CHO & \\
C_2H_5O - CO - CH_2 & & CH_2 - CO - OC_2H_5 \\
 & & & + O \\
CH_3 - CO & & CO - CH_3 \\
 & NH_3 &
\end{array}
$$

$$
\begin{array}{ccc}
 & C_6H_5 & \\
 & | & \\
 & C & \\
C_2H_5O - CO - C & & C - CO - OC_2H_5 \\
= & & & + 3H_2O. \\
CH_3 - C & & C - CH_3 \\
 & N &
\end{array}
$$

Die allgemeine Formel für das Kondensationsprodukt eines beliebigen Aldehyds ist demnach, wenn x das Aldehydradikal bedeutet:

$$
\begin{array}{ccc}
 & x & \\
 & | & \\
C_2H_5OOC - & \diagup\diagdown & - COOC_2H_5 \\
 & | \quad | & \\
CH_3 - & \diagdown\diagup & - CH_3 \\
 & N &
\end{array}
$$

Hantzsch und seine Schüler[1]) haben weiterhin durch Kondensation der Propionaldehyde, Isobutylaldehyde, Valeraldehyde und Zimmtaldehyde, Verbindungen erhalten, bei welchen der Buchstabe der allgemeinen Formel durch die Radikale C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_8H ersetzt ist.

Diese Kondensationen lassen sich natürlich weiterhin in der verschiedensten Weise variieren und diese Synthesen von Hantzsch gewannen für die ganze Pyridinchemie eine noch gröfsere Bedeutung dadurch, dafs durch teilweise oder vollständige Oxydation der Seitenketten respektive durch Abspaltung der Carboxylgruppen die Pyridinreihe um eine grofse Zahl neuer Derivate bereichert werden konnte.

Nach den Untersuchungen von C. Beyer[2]), die durch neuere Arbeiten von Knoevenagel[3]) ihre Bestätigung und Erweiterung gefunden

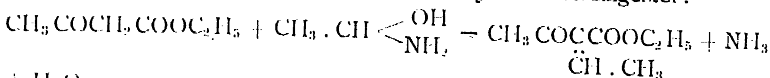
[1]) Michael, A. **225**, 121; Voigt, A. **228**, 29; Engelmann, A. **231**, 1 Epstein, A. **231**, 137; Weifs, B. **19**, 284, 1305.

[2]) Beyer, B. **24**, 1662.

[3]) Knoevenagel, B. **31**, 738.

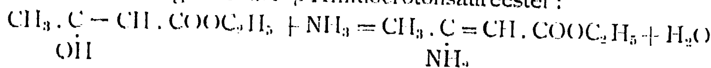
geht die Hantzsch'sche Synthese des D[illegible] in folgenden Phasen vor sich:

In der ersten Phase der Reaktion wirkt Aldehydammoniak auf Acetessigester ein unter Bildung von Aethylidenacetessigester:



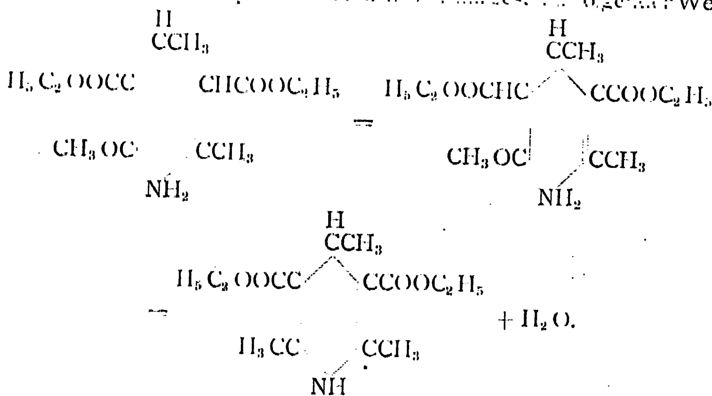
Aethylidenacetessigester.

In der zweiten Phase bildet sich aus dem frei gewordenen Ammoniak und Acetessigester der β-Amidocrotonsäureester:



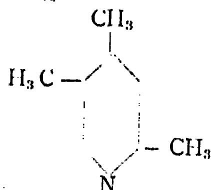
β-Amidocrotonsäureester

und in der S[illegible] ylidenacetessigester und β-Amidocrotonsäureester der D[illegible] Weise.



Dihydrocollidindicarbonsäureester.

10. *αγβ'-Trimethylpyridin.*



findet sich im Steinkohlenteer (Ahrens [1]). Es siedet bei 165–168° und bildet eine ölige in Wasser wenig lösliche Base. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht die Berberonsäure, wodurch seine Konstitution bestimmt ist.

[1]) Ahrens, B. **29**, 2996.

Alkamine.

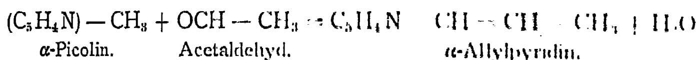
Als *Alkamine* oder *Alkine* bezeichnen wir nach Ladenburg d jenigen Verbindungen, deren Molekül sowohl eine alkoholische Hydrox wie eine Aminogruppe besitzt. In der Pyridinreihe speziell verste man unter dieser Bezeichnung die in einer Seitenkette hydroxyliert Derivate. Diese Alkamine haben für uns ein besonderes Interes: da sich auch unter den Alkaloïden solche Alkamine finden, wie d Schierlingsalkaloïd Conydrin, ferner das Tropin, ein Spaltungsprod: des Atropins.

Man hat daher auf synthetischem Wege die Darstellung solch Alkamine versucht, in der Voraussetzung zu den natürlichen Alkaloïd zu gelangen. Bisher hat man zwar stets nur die isomeren Verbindung erhalten; immerhin aber bilden diese Bestrebungen einen wertvoll Beitrag zur Alkaloïdchemie, weshalb wir dieselben im folgenden etw näher betrachten wollen.

Zur Darstellung solcher Alkamine sind bisher ausschliefslich zw Verfahren benutzt:

Das *erste* beruht auf der Kondensation von Aldehyden mit Pyridi homologen. Diese Reaktion vollzieht sich aber nur bei den α-subs tuierten Pyridinderivaten und geht dann in der Weise vor sich, d der Aldehydsauerstoff mit zwei Wasserstoffatomen der Seitenkette v der Pyridinverbindung austritt und eine ungesättigte Verbindung bild

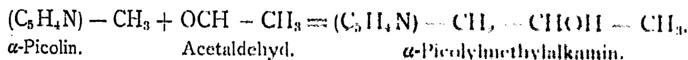
In dieser Weise reagiert das α-Picolin mit dem Acetaldehyd unt Bildung von α-Allylpyridin (s. Coniin):



$$(C_5H_4N)-CH_3 + OCH-CH_3 = C_5H_4N-CH=CH-CH_3 + H_2O$$

α-Picolin. Acetaldehyd. α-Allylpyridin.

Diese Reaktion vollzieht sich aber thatsächlich in zwei aufeinand folgenden Phasen; in der ersten findet nur eine einfache Aneinand lagerung der beiden reagierenden Moleküle statt unter Bildung ein Alkamins:

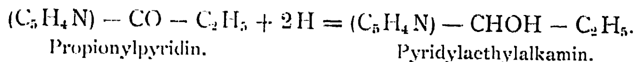


$$(C_5H_4N)-CH_3 + OCH-CH_3 = (C_5H_4N)-CH_2-CHOH-CH_3.$$

α-Picolin. Acetaldehyd. α-Picolylmethylalkamin.

Dieses Alkamin ist aber wenig beständig und geht sofort unt Abgabe eines Moleküls Wasser in das obige α-Allylpyridin über. Dur Innehaltung besonderer Vorsichtsmafsregeln ist es aber doch Lade burg gelungen die Reaktion schon in ihrer ersten Phase aufzuhalt und das Alkamin zu erhalten. Um diese Verbindung am besten d zustellen läfst man das Picolin auf den Aldehyd in Gegenwart von etw Wasser bei 150—170° einwirken.

Das *zweite* zur Darstellung der Alkamine verwandte Verfahren beruht auf der von Engler[1]) gefundenen Reduktion der entsprechenden Ketone mittels Natriumamalgam:



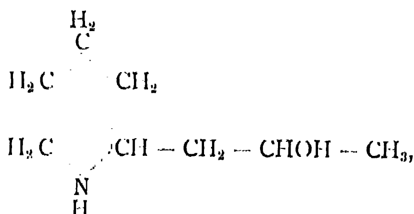
$$(C_5H_4N) - CO - C_2H_5 + 2H = (C_5H_4N) - CHOH - C_2H_5.$$

Propionylpyridin. Pyridylaethylalkamin.

Die Alkamine bilden teils feste, teils flüssige Verbindungen, die meistens nur unter vermindertem Druck unzersetzt destillieren. In Wasser und Alkohol sind sie leichtlöslich, dagegen wenig löslich oder unlöslich in Äther. Beim Erhitzen oder unter der Einwirkung wasserentziehender Mittel verlieren sie ein Molekül Wasser. Mit Natrium in alkoholischer Lösung behandelt, addieren sie Wasserstoff und gehen in die *Piperidinalkamine* über.

Von den zahlreich dargestellten Alkaminen werden wir nur diejenigen herausgreifen, die mit einigen natürlichen Alkaloïden, besonders dem Conydrin $C_8H_{17}NO$ und Tropin $C_8H_{15}NO$, gleich zusammengesetzt sind, ohne allerdings mit ihnen identisch zu sein.

1. *α-Picolylmethylalkamin.* — Durch Kondensation aus dem α-Picolin mit Acetaldehyd entstanden, bildet Prismen vom Schmelpunkt 32° und Siedepunkt 113,5° bei 13 mm Druck. Durch Reduktion entsteht das *α-Pipecolylmethylalkamin* $C_8H_{17}NO$ (Schmelzpunkt 45—47°, Siedepunkt 224—226°).

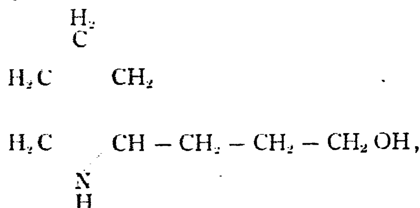


das Ladenburg[2]) mit dem Schierlingsalkaloïd Conydrin als identisch vermutet hatte. Da sich diese Voraussetzung aber nicht bestätigte, so dachte Ladenburg an eine Identität des Conydrins mit dem folgenden α-Lupetidylalkamin.

2. *α-Lutidylalkamin.* — Dieses wurde von Ladenburg und Adam[3]) durch Erhitzen von α-Aethylpyridin mit einer wässerigen Lösung von Formaldehyd auf 160° erhalten. Es ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt

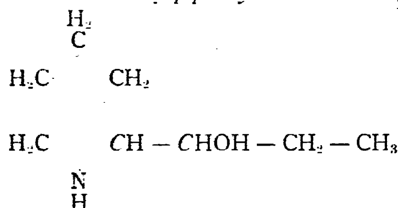
[1]) Engler, B. **24**, 2530, 2536; **27**, 1775.
[2]) Ladenburg, B. **22**, 2583; **28**, 2709.
[3]) Ladenburg und Adam, B. **24**, 1671.

138—141° bei 17 mm Druck. Durch Reduktion geht es in das obe genannte *Lup...alkamin* $C_8H_{17}NO$ (Siedepunkt 232—234°) über:



welches mit dem Conydrin aber auch nicht identisch ist.

3. *α-Aethylpyridylalkamin.* — Dieses Alkin wurde auf ganz a derem Wege, wie die bisher beschriebenen Alkamine gewonne nämlich durch Reduktion des α-Propionylpyridins (S. 49), das durc Destillation eines Gemisches von picolinsaurem mit propionsaurem Ka entsteht. Dieses Alkamin siedet bei 213—218° und geht bei der R duktion mit Natrium in das *Aethylpiperidylalkamin* $C_8H_{17}NO$:

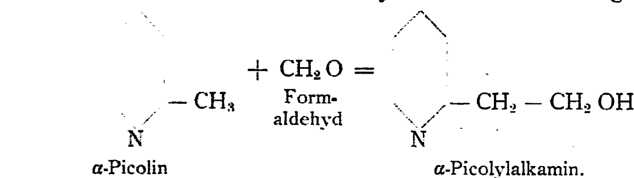


über, das in zwei stereoisomeren Formen (Schmelzp. 99—100° und 70—71 — bedingt durch die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome — auftrit

Das α-Aethylpyridylalkamin wurde zuerst mit dem Alkaloïd Pseud conydrin für identisch gehalten, doch hat sich das bei näherer Unte suchung nicht bestätigt (Engler und Bauer[1]).

Die Darstellung der drei eben besprochenen Alkamine zielte a die Synthese des Conydrins, die der beiden folgenden auf die des Tropin

4. *α-Picolylalkamin.* — Diese Verbindung wurde durch Konde sation des α-Picolins mit Formaldehyd erhalten (Ladenburg[2]):

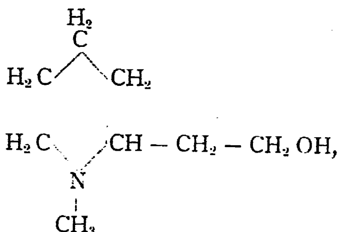


α-Picolin α-Picolylalkamin.

[1]) Engler und Bauer, B. **24**, 2530; **27**, 1775.

[2]) Ladenburg, B. **22**, 2583; **24**, 1619; **26**, 1060; **31**, 286, A. **295**, 37[0] **301**, 117.

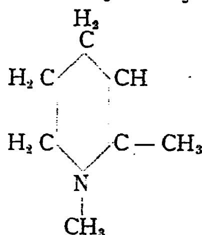
Dasselbe bildet eine syrupöse Masse, vom Siedepunkt 179° bei 25 mm Druck. Mit Natrium und Alkohol reduziert, bildet sich *α-Pipecolylalkamin* (Schmelzp. 39—40°; Siedep. 234,5°). Als sekundäre Base reagiert dieses mit methylschwefelsaurem Kalium und wird dadurch das Imidwasserstoffatom gegen die Methylgruppe ersetzt. So entsteht das n-*Methylpipecolylalkamin* $C_8H_{17}NO$



welches sich in seiner Gesamtformel vom Tropin, dem Verseifungsprodukt des Atropins, durch den Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet, weshalb es Ladenburg *Hydrotropin* nannte. Diese Verbindung ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 233° (Ladenburg). Durch eine gemäfsigte Oxydation mit Kaliumferricyanid oder Wasserstoffsuperoxyd lassen sich aus dem Hydrotropin zwei Wasserstoffatome aboxydieren und die so entstehenden Verbindungen von der Formel $C_8H_{15}NO$, also von der Zusammensetzung des Tropins, wurden von Ladenburg [1]) *Paratropin* und *α-Tropin* genannt.

Diese synthetisierten Basen durch ihre Benennung in so nahe Beziehung zum Tropin zu bringen, wie es Ladenburg hier gethan hat, dürfte indes übereilt gewesen sein.

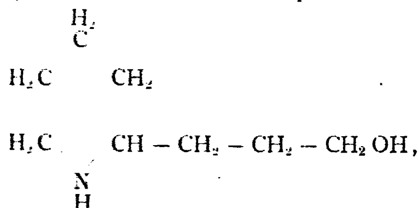
5. n-*Methyl α-Pipecolin β-Alkin.* — Das von Lipp [2]) auf synthetischem Wege (Seite 35) dargestellte n-Methyltetrahydro-α-Picolin



kondensiert sich ebenfalls mit Formaldehyd.

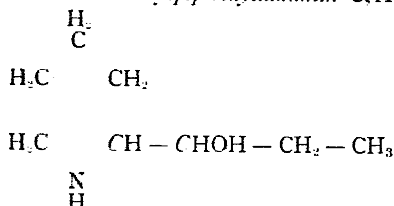
[1]) Ladenburg, B. **22**, 2583; **23**, 2709.
[2]) Lipp, B. **25**, 2190, 2197; **31**, 589; A. **289**, 173; **294**, 135.

138—141° bei 17 mm Druck. Durch Reduktion geht es in das obengenannte *[illegible]alkamin* $C_8H_{17}NO$ (Siedepunkt 232—234°) über:



welches mit dem Conydrin aber auch nicht identisch ist.

3. *α-Aethylpyridylalkamin.* — Dieses Alkin wurde auf ganz anderem Wege, wie die bisher beschriebenen Alkamine gewonnen, nämlich durch Reduktion des α-Propionylpyridins (S. 49), das durch Destillation eines Gemisches von picolinsaurem mit propionsaurem Kalk entsteht. Dieses Alkamin siedet bei 213—218° und geht bei der Reduktion mit Natrium in das *Aethylpiperidylalkamin* $C_8H_{17}NO$:

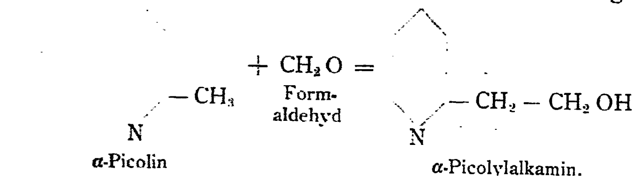


über, das in zwei stereoisomeren Formen (Schmelzp. 99—100° und 70—71°) — bedingt durch die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome — auftritt.

Das α-Aethylpyridylalkamin wurde zuerst mit dem Alkaloïd Pseudoconydrin für identisch gehalten, doch hat sich das bei näherer Untersuchung nicht bestätigt (Engler und Bauer[1]).

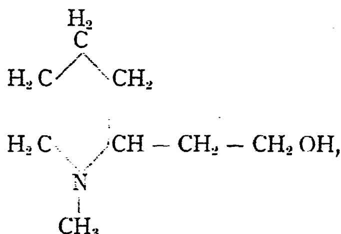
Die Darstellung der drei eben besprochenen Alkamine zielte auf die Synthese des Conydrins, die der beiden folgenden auf die des Tropins.

4. *α-Picolylalkamin.* — Diese Verbindung wurde durch Kondensation des α-Picolins mit Formaldehyd erhalten (Ladenburg[2]):



[1]) Engler und Bauer, B. **24**, 2530; **27**, 1775.
[2]) Ladenburg, B. **22**, 2583; **24**, 1619; **26**, 1060; **31**, 286, A. **295**, 370; **301**, 117.

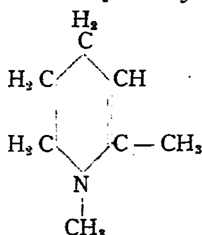
Dasselbe bildet eine syrupöse Masse, vom Siedepunkt 179° bei 25 mm Druck. Mit Natrium und Alkohol reduziert, bildet sich *α-Pipecolylalkamin* (Schmelzp. 39—40°; Siedep. 234,5°). Als sekundäre Base reagiert dieses mit methylschwefelsaurem Kalium und wird dadurch das Imidwasserstoffatom gegen die Methylgruppe ersetzt. So entsteht das n-*Methylpipecolylalkamin* $C_8H_{17}NO$



welches sich in seiner Gesamtformel vom Tropin, dem Verseifungsprodukt des Atropins, durch den Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet, weshalb es Ladenburg *Hydrotropin* nannte. Diese Verbindung ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 233° (Ladenburg). Durch eine gemäfsigte Oxydation mit Kaliumferricyanid oder Wasserstoffsuperoxyd lassen sich aus dem Hydrotropin zwei Wasserstoffatome aboxydieren und die so entstehenden Verbindungen von der Formel $C_8H_{15}NO$, also von der Zusammensetzung des Tropins, wurden von Ladenburg [1]) *Paratropin* und *α-Tropin* genannt.

Diese synthetisierten Basen durch ihre Benennung in so nahe Beziehung zum Tropin zu bringen, wie es Ladenburg hier gethan hat, dürfte indes übereilt gewesen sein.

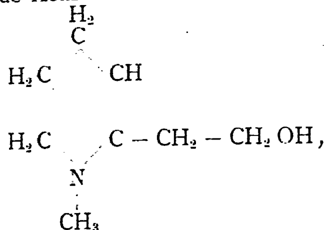
5. n-*Methyl α-Pipecolin β-Alkin.* — Das von Lipp [2]) auf synthetischem Wege (Seite 35) dargestellte n-Methyltetrahydro-α-Picolin



kondensiert sich ebenfalls mit Formaldehyd.

[1]) Ladenburg, B. **22**, 2583; **23**, 2709.
[2]) Lipp, B. **25**, 2190, 2197; **31**, 589; A. **289**, 173; **294**, 135.

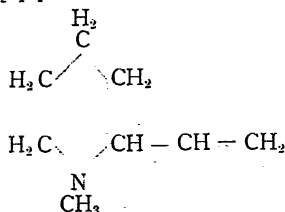
Lipp gab der so entstehenden Base $C_8H_{15}NO$ nach Analogieschlüssen die folgende Konstitution



da sich die Aldehydgruppe sonst stets an die α-alkylierte Seitenkette des Pyridinkerns anlagert.

Dieses Lipp'sche Alkamin nimmt noch zwei Atome Wasserstoff auf und geht so von der vierfach hydrierten Base in die hexahydrierte über.

Diese Hexahydrobase sollte nun identisch sein mit dem auf Seite 51 besprochenen n-Methylpipecolylalkamin Ladenburgs, das aus Picolin gewonnen war, und ferner sollte die durch Wasserabspaltung daraus hervorgegangene Base sich mit dem Ladenburg'schen aus Picolin dargestellten n-Methylvinylpiperidin

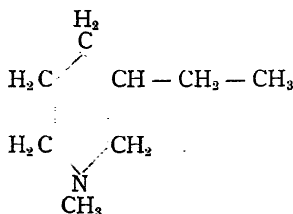


identifizieren.

Beides war aber nicht der Fall.

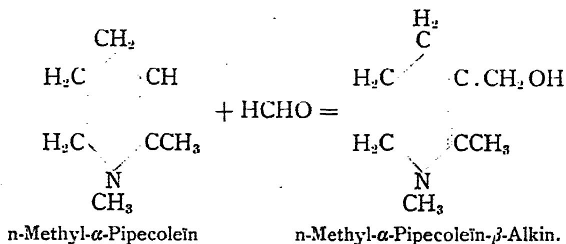
Ladenburg[1]) hat nun neuerdings eine Deutung für diese anscheinenden Widersprüche gefunden.

Er erhielt nämlich aus dem n-Methylvinylpiperidin von Lipp durch Reduktion das n-*Methyl-β-Aethylpiperidin*



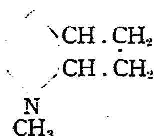
[1]) Ladenburg, B. **31**, 286; A. **301**, 117.

elches weiterhin bei der Destillation über Zinkstaub in β-Aethylpyridin berging. Diese letztere Base lieferte nun bei der Oxydation mit Kaliumermanganat Nicotinsäure, so dafs es keinem Zweifel unterliegt, dafs e von Lipp synthetisch dargestellten Alkamine eine Seitenkette in er β-Stellung besitzen. Ladenburg nimmt deshalb vorläufig den Vorang der Lipp'schen Reaktion folgendermafsen an:



n-Methyl-α-Pipecoleïn n-Methyl-α-Pipecoleïn-β-Alkin.

Bei der Reduktion bildet sich daraus das n-Methyl-α-Pipecolin-β-lkin, welches unter Wasserabspaltung in das n-*Methyl-αβ-Aethylenperidin:*



ergeht. Durch Reduktion bildet sich aus letzterem, wie oben erähnt, β-Aethylpiperidin.

Auch die Lipp'sche Alkaminbase hat sich mit dem Tropin nicht entisch gezeigt.

III. Pyridincarbonsäuren.

Die Pyridincarbonsäuren leiten sich vom Pyridin ab, indem ein oder mehrere Atome Wasserstoff durch die Carboxylgruppe COOH ersetzt werden. *Sämtliche Pyridincarbonsäuren sind jetzt bekannt und ihre Konstitution bestimmt.* Sie entstehen allgemein bei der Oxydation aller der Verbindungen der Pyridinreihe, die Seitenketten besitzen, also aus den meisten Alkaloïden und so ist ihre Konstitutionserkenntnis von hervorragender Wichtigkeit für die Alkaloïdchemie geworden. Durch diesen oxydativen Abbau läfst sich die Zahl und Stellung der Seitenketten bei den Alkaloïden bestimmen, wie wir es in den vorhergehenden Kapiteln schon wiederholt besprochen haben.

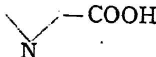
Diese Säuren sind feste Verbindungen, von gleichzeitig saurem und basischem Charakter; mit steigender Zahl der Carboxylgruppen schwächt sich natürlich der basische Charakter ab. Sie alle zerfallen bei der Destillation mit Kalk in Pyridin und Kohlensäure. Einige erleiden diese Spaltung schon beim Erhitzen für sich und hat es sich bei den polycarboxylierten Säuren gezeigt, dafs die Carboxylgruppe in der α-Stellung besonders leicht abspaltbar ist, so dafs diese Reaktion direkt ein wertvolles Hilfsmittel zur Entscheidung der Frage abgegeben hat, ob Carboxylgruppen in der α-Stellung vorhanden sind.

Diese α-Pyridincarbonsäuren geben übrigens auch zum Unterschied von den anderen Pyridincarbonsäuren mit Eisensulfat eine Rotfärbung.

A. Pyridinmonocarbonsäuren $C_6H_5NO_2 - C_5H_4N(COOH)$.

Theoretisch sind drei monocarboxylierte Verbindungen des Pyridins zu erwarten, welche auch alle drei bekannt sind. Sie entstehen entweder durch Oxydation der mit einer Seitenkette versehenen Pyridinverbindungen oder durch Erhitzen der polycarboxylierten Säuren.

1. **Picolinsäure** (α-Pyridincarbonsäure).



Bildungsweisen:

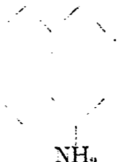
1. Durch Oxydation mehrerer α-substituierter Pyridinderivate.

2. Durch Einwirkung kochender Essigsäure auf Dipicolinsäure (S. 64) Hantzsch[1]).

3. Durch Behandlung der Dichlorpicolinsäure mit Jodwasserstoffsäure; die Dichlorpicolinsäure entsteht aus der Komenaminsäure (S. 21) mit Phosphorpentachlorid (Ost[2]).

Die α-Stellung der Carboxylgruppe in der Picolinsäure wurde von Skraup und Cobenzl[3]) bestimmt und ist dieser Beweis von fundamentaler Bedeutung für die absolute Ortsbestimmung in der Pyridinreihe geworden. Diese Beweisführung ist folgende:

Das α-Naphtylamin



NH_2

liefert bei der Kondensation mit Glycerin nach der bekannten Skraupschen Chinolinsynthese das α-Naphtochinolin

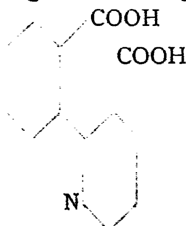


N

dessen Konstitution nach seiner Bildungsweise absolut sicher feststeht. Bei der Oxydation entsteht nun aus diesem α-Naphtochinolin durch Aufsprengung des mittleren Ringes die α-Phenylpyridindicarbonsäure

COOH

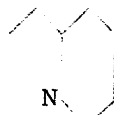
COOH



N

[1]) Hantzsch, B. 18, 1744.
[2]) Ost, J. pr. 27, 257.
[3]) Skraup und Cobenzl, M. 4, 436.

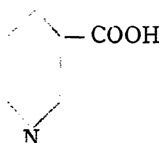
welche bei der Destillation mit Kalk die Carboxylgruppen abgiebt und ein Phenylpyridin



bildet. In diesem Phenylpyridin mufs die Phenylgruppe in α-Stellung stehen. Aus diesem Phenylpyridin wird schliesslich durch energische Oxydation die Picolinsäure erhalten, woraus deren Konstitution unmittelbar folgt.

Die Picolinsäure bildet prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 137°, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind, dagegen fast unlöslich in Äther. Durch Kupferacetat entsteht eine violette Fällung.

2. **Nicotinsäure** (β-Pyridincarbonsäure).



Bildungsweisen:

1. Durch Oxydation des Nicotins (Huber[1]), Weidel[2]), Laiblin[3])). Nach den Angaben von Laiblin läfst sich die Nicotinsäure am leichtesten darstellen.

2. Durch Oxydation des Pilocarpins (Hardy und Calmels[4])).

3. Durch Oxydation des Hydrastins (Schmidt und Wilhelm[5])).

4. Durch Oxydation des Berberins (Schilbach[6])).

5. Durch Oxydation einer grofsen Zahl synthetisierter Pyridinverbindungen.

6. Durch Behandlung des Trigonellins mit Salzsäure (Jahns[7])).

7. Aus der β-Pyridinsulfonsäure durch Destillation mit Cyankalium und Verseifung des so gebildeten Nitrils (O. Fischer[8])).

---

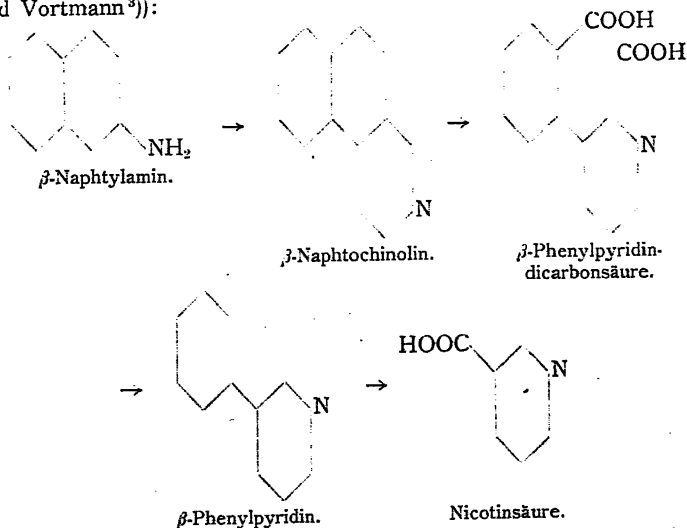
[1]) Huber, A. **141**, 277.
[2]) Weidel, A. **165**, 330.
[3]) Laiblin, A. **196**, 134.
[4]) Hardy und Calmels, C. r. **102**, 1562.
[5]) Schmidt und Wilhelm, A. *Pharm.* **226**, 329.
[6]) Schilbach, J. **1886**, 1722.
[7]) Jahns, B. **20**, 2840.
[8]) O. Fischer, B. **15**, 63.

8. Aus der Cumalinsäure durch Umwandlung derselben vermittelst nmoniak in die Oxynicotinsäure (S. 19). Diese wird dann durch osphoroxychlorid in die Chlornicotinsäure übergeführt und letztere t Jodwasserstoff reduziert (v. Pechmann und Welsh[1]).

9. Durch Erhitzen folgender Di- oder Tri-pyridincarbonsäuren: inolinsäure, Cinchomeronsäure, Isocinchomeronsäure, Dinicotinsäure d Berberonsäure (S. 59 und folgende).

Die Konstitution der Nicotinsäure als β-Pyridinmonocarbonsäure durch ihre Bildung beim Erhitzen der Chinolinsäure (αβ-Pyridin-:arbonsäure) scharf bewiesen (Hoogewerff und van Dorp[2]). Denn ijenige Säure, die durch Austritt eines Moleküls Kohlensäure aus der iinolinsäure entsteht, muss ihr Carboxyl entweder in der α- oder Stellung haben. Da nun für die Picolinsäure die α-Stellung bewiesen , so mufs ihr Isomeres, die Nicotinsäure, die β-Stellung inne haben.

10. Aus dem β-Naphtochinolin durch eine Reihe von analogen eaktionen, wie wir sie bei der Picolinsäure besprochen haben (Skraup d Vortmann[3]):



β-Naphtylamin. β-Naphtochinolin. β-Phenylpyridin-dicarbonsäure.

β-Phenylpyridin. Nicotinsäure.

Die Nicotinsäure bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 229°, die in altem Wasser wenig löslich sind, dagegen leicht löslich in siedendem Vasser und in Alkohol, unlöslich in Äther. Durch Kupferacetat entteht eine hellblaue Fällung von nicotinsaurem Kupfer.

---

[1] v. Pechmann und Welsh, B. 17, 2384.
[2] Hoogewerff und van Dorp, R. 1, 1, 107.
[3] Skraup und Vortmann, M. 4, 569.

3. Isonicotinsäure (γ-Pyridincarbonsäure).

COOH



N

Bildungsweisen:

1. Durch Oxydation einer grofsen Zahl γ-substituierter Pyridinderivate.

2. Durch partielle Kohlensäureabspaltung folgender di- und tricarboxylierter Pyridincarbonsäuren: Lutidinsäure, Cinchomeronsäure, Carbocinchomeronsäure, Carbolutidinsäure und Berberonsäure (S. 69 und folgende).

3. Aus der Citrazinsäure $C_5H_2(OH)_2NCOOH$ (S. 21) durch nacheinanderfolgende Behandlung derselben mit Phosphorpentachlorid und Jodwasserstoffsäure (Behrmann und Hofmann[1]).

Durch die Synthese der Citrazinsäure aus dem Citramid ergiebt sich zugleich, wie aus den Formelbildern leicht ersichtlich (S. 21), dafs die Carboxylgruppe der Citrazinsäure die γ-Stellung inne haben mufs, folglich ist damit auch der Beweis der γ-Stellung für die Isonicotinsäure erbracht.

Die Isonicotinsäure bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 306°; sie löst sich sehr schwer in Wasser, Alkohol und Aether; ihr Kupfersalz ist grün.

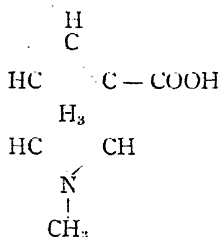
Die Stellung der Carboxylgruppe in der Isonicotinsäure ist sonst nur indirekt bewiesen (Ladenburg[2]) und beruht diese Beweisführung im allgemeinen darauf, dafs da die Picolinsäure und die Nicotinsäure ihre Carboxylgruppe in der α- resp. β-Stellung haben, folglich die dritte theoretisch mögliche Pyridinmonocarbonsäure die Carboxylgruppe in der γ-Stellung besitzen mufs.

Hydrierte Pyridinmonocarbonsäuren. — Die Pyridincarbonsäuren addieren, ebenso wie das Pyridin selber, mit Leichtigkeit Wasserstoff. Eine *di*hydrierte Carbonsäure ist bis jetzt nicht bekannt.

Von den *tetra*hydrierten Verbindungen erwähnen wir hier die n-*Methyltetrahydronicotinsäure*

---

[1] Behrmann und Hofmann, B. **17**, 2681.
[2] Ladenburg, B. **18**, 2968.



e von Jahns[1]) gleichzeitig mit der entsprechenden hexahydrierten erbindung bei der Reduktion des Nicotinsäurechlormethylats mit Zinn ıd Salzsäure erhalten wurde und sich mit einem Alkaloïd, dem *Arecaidin* identisch erwies.

Die drei theoretisch möglichen hexahydrierten Pyridinmonocarbonıuren oder *Piperidinmonocarbonsäuren* stellte Ladenburg[2]) durch Reaktion der drei Pyridinmonocarbonsäuren mit Natrium und Alkohol her. s sind gut krystallisierte Verbindungen, die in Wasser leicht löslich nd von teils basischem, teils saurem Charakter; mit salpetriger Säure eben sie als sekundäre Basen Nitrosamine.

α-Piperidincarbonsäure oder *Pipecolinsäure,* Schmelzp. 258°.
β-Piperidincarbonsäure „ *Nipecotinsäure,* Schmelzp. 249—250°.
γ-Piperidincarbonsäure „ *Isonipecotinsäure,* Schmelzp. über 320°.

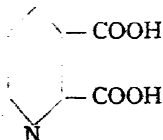
B. Pyridindicarbonsäuren $C_7H_5NO_4 — C_5H_3N(COOH)_2$.

Die sechs theoretisch möglichen Pyridindicarbonsäuren sind bekannt. ıre allgemeine Darstellungsweise beruht auf der Oxydation der Pyridinerbindungen mit zwei Seitenketten.

Bei der Destillation über Kalk liefern sie Pyridin; durch Erhitzen llein, meistens schon beim Schmelzen, gehen sie unter Verlust eines Ioleküls Kohlensäureanhydrid in die Pyridinmonocarbonsäuren über.

Lange Zeit war die Konstitution dieser Säuren ein fraglicher Punkt ı der Pyridinchemie; heute ist diese Frage dank den Arbeiten von Iantzsch und seinen Schülern im allgemeinen gelöst.

1. Chinolinsäure (αβ-Pyridindicarbonsäure).



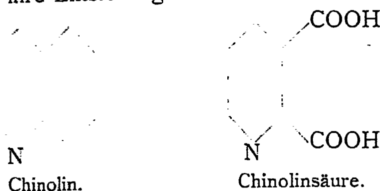
[1]) Jahns, A. *Pharm.* **229**, 669.
[2]) Ladenburg, B. **24**, 640; **25**, 2768.

Diese Säure bildet Prismen, die bei 192 ° unter Zersetzung schmelzen und dabei glatt in die Nicotinsäure übergehen.

In Wasser, Alkohol und Äther ist sie wenig löslich; durch Eisensulfat wird ihre wässerige Lösung orange gefärbt.

Sie entsteht bei der Oxydation des Chinolins selber (Hoogewerff und van Dorp [1]) oder der im Benzolkern substituierten Chinolinderivate. Am vorteilhaftesten wird die Chinolinsäure durch Oxydation des Alizarinindigblaus mittelst Salpetersäure dargestellt (Gräbe und Philips [2])).

Die Stellung der Carboxylgruppen in der Chinolinsäure ergiebt sich unmittelbar durch ihre Entstehung aus dem Chinolin. (Seite 77):

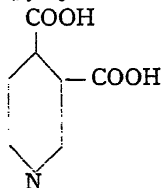


Chinolin. Chinolinsäure.

Die Chinolinsäure scheint demnach in der Pyridinreihe das direkte Analogon zur Phtalsäure in der Benzolreihe zu sein; beim Erhitzen bildet sie aber kein Anhydrid, da die Carboxylgruppe in der α-Stellung so locker gebunden ist, dafs dabei sofort die Nicotinsäure entsteht.

Indes läfst sich das Chinolinsäureanhydrid gewinnen durch Behandlung der Chinolinsäure mit Essigsäureanhydrid (Bernthsen und Mettegang [3])). Es bildet Prismen vom Schmelzpunkt 134,5 ° und zeigt alle dem Phtalsäureanhydrid charakterischen Reaktionen (Fluoresceïnbildung, Kondensation mit aromatischen Kohlenwasserstoffen in Gegenwart von Aluminiumchlorid etc.).

2. Cinchomeronsäure (βγ-Pyridindicarbonsäure).



Die Cinchomeronsäure wird besonders als Abbauprodukt verschiedener Chinaalkaloïde gewonnen; so aus dem Chinin, dem Cinchonidin, Cinchonin und Apochinin mittels Salpetersäure (Weidel [4])

[1]) Hoogewerff und van Dorp, R. **1**, 1, 107; B. **12**, 747; A. **204**, 117.
[2]) Gräbe und Philips, A. **276**, 21.
[3]) Bernthsen und Mettegang, B. **20**, 1208.
[4]) Weidel, A. **173**, 96; B. **12**, 1146.

önigs [1]); durch Oxydation der Cinchoninsäure, welche aus dem Cinonin durch Chromsäureeinwirkung entsteht (Skraup [2]); durch Oxydation s β-Collidins, welches aus dem Merochinen dargestellt wurde (Königs [3])). echsner [4]), welcher anscheinend dasselbe β-Collidin durch die Kalihmelze des Cinchonins und des Brucins erhalten hatte, konnte daslbe ebenfalls zur Cinchomeronsäure weiter oxydieren.

Andere Darstellungsweisen der Cinchomeronsäure sind:

1. Oxydation des Lepidins (Hoogewerff und van Dorp [5]).

2. Oxydation des Isochinolins (Hoogewerff und van Dorp [6]) und s Dimethoxyisochinolins, beim Abbau des Papaverins erhalten (Goldhmiedt [7])).

3. Durch Salzsäureeinwirkung auf die Apophyllensäure, einem xydationsprodukt des Cotarnins (v. Gerichten [8])).

4. Durch Hitzezersetzung der α-Carbocinchomeronsäure, der β-Carbonchomeronsäure und der Berberonsäure (Seite 65 u. folg.).

Die Cinchomeronsäure krystallisiert in Prismen, wenig löslich in Vasser, unlöslich in Äther; die wässerige Lösung wird durch Eisensulfat cht gerötet. Nach der zuverlässigen Angabe von Königs [3]) ist der chmelzpunkt 258—259 °, doch schwanken die verschiedenen Angaben [9]) on 249—265 °.

Beim Schmelzen der Cinchomeronsäure tritt partielle Kohlensäurebspaltung ein und der Rückstand ist dann ein Gemenge von Nicotinure und Isonicotinsäure. Es folgt hieraus, dafs die beiden Carboxyle der Cinchomeronsäure dieselbe Stellung inne haben, wie in der Niconsäure und Isonicotinsäure, also die β- und γ-Stellung.

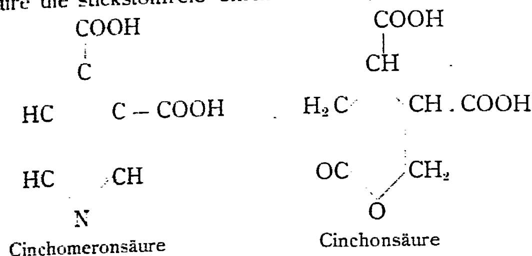
Demnach ist die Cinchomeronsäure gleich der Chinolinsäure eine *rtho*pyridindicarbonsäure und bildet als solche beim Erhitzen mit Essigureanhydrid ein Anhydrid. Dieses krystallisiert in Tafeln, schmilzt bei 7—78 ° und reagiert analog dem Phtalsäureanhydrid (Goldschmidt und trache [10])).

Durch einen sehr einfachen Reaktionseingriff konnte Weidel [11]) das tickstoffatom aus der Cinchomeronsäure eliminieren, während sonst

---

[1]) Königs, B. **30**, 1326.
[2]) Skraup, B. **12**, 1107.
[3]) Königs, B. **27**, 1501.
[4]) Oechsner, Bl. **42**, 100; **43**, 106.
[5]) Hoogewerff und van Dorp, R. **2**, 1.
[6]) Hoogewerff und van Dorp, R. **4**, 285.
[7]) Goldschmiedt, M. **9**, 327.
[8]) v. Gerichten, B. **13**, 1635; A. **210**, 79.
[9]) Weidel, B., **12**, 1146; Ahrens B. **29**, 2996.
[10]) Goldschmidt und Strache, M. **10**, 156.
[11]) Weidel, B. **12**, 1146; M. **13**, 578.

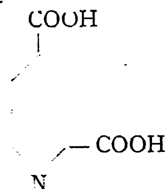
gerade der Pyridinring sich äufserst widerstandsfähig zeigt. Bei der Behandlung mit Natriumamalgam bildet sich nämlich aus der Cinchomeronsäure die stickstofffreie Cinchonsäure:



So erscheint die Bildung der Cinchonsäure aus der Cinchomeronsäure als die Umkehr der früher (Seite 18) besprochenen Bildungsweisen von Pyridinderivaten durch Einwirkung von Ammoniak auf δ-Laktonderivate (Bischoff und Rach [1])).

Durch Reduktion der Cinchomeronsäure mit Natrium und Alkohol und darauffolgendem mehrstündigen Erhitzen mit Kali auf 190° gelangte Königs [2]) zu einer *Hexahydrocinchomeronsäure*, vom Schmelzpunkt 275°, die sich mit der aus dem Cinchonin erhaltenen inaktiven Loiponsäure identifizierte.

3. Lutidinsäure ($\alpha\gamma$-Pyridindicarbonsäure).



Diese Säure wurde bei der Oxydation eines Steinkohlenteerlutidins und mehrer anderer $\alpha\gamma$-Derivate erhalten und ist in Wasser wenig löslich, in Alkohol leicht löslich, unlöslich in Äther.

Sie krystallisiert in Blättchen mit einem Molekül Wasser und schmilzt im wasserfreien Zustande bei 239° unter gleichzeitiger Zersetzung in Kohlensäure und Isonicotinsäure. Dies beweist, dafs die eine Carboxylgruppe in der γ-Stellung steht, die andere kann sich nur in der α-Stellung befinden, da die $\beta\gamma$-Stellung schon wie oben erörtert der Cinchomeronsäure zukommt. Mit Eisensulfat entsteht eine orange Färbung.

---

[1]) Bischoff und Rach, A. **234**, 54.
[2]) Königs, B. **30**, 1326.

4. Dinicotinsäure ($\beta\beta'$-Pyridindicarbonsäure)



ldet sich beim Erhitzen derjenigen Pyridintetracarbonsäure:





e durch Oxydation des Kondensationspunktes aus Acetessigester, Iso- ıtylaldehyd und Ammoniak erhalten wird (Hantzsch und Weifs[1])).

Ferner bildet sich die Dinicotinsäure durch Erhitzen der Carbonicotinsäure (Weber[2]):

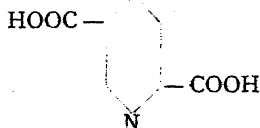




Nach dieser letzteren Bildungsweise kann die Dinicotinsäure entweder nur die $\alpha\beta'$- oder $\beta\beta'$-Verbindung sein, da die $\alpha\beta$-Pyridindicarbon- .ure als Chinolinsäure bekannt ist. Da nun die in α-Stellung befindliche arboxylgruppe sich aber stets am leichtesten abspaltet, so ist dieser all auch hier anzunehmen, woraus die Konstitution der Dinicotinsäure s $\beta\beta'$-Verbindung folgt.

Die Säure ist in Wasser und in Äther wenig löslich; sie schmilzt ɜi 323° und besitzt damit den höchsten Schmelzpunkt aller Pyridincarbonsäuren. Beim Schmelzen geht sie unter Kohlensäureverlust in e Nicotinsäre über.

5. Isocinchomeronsäure ($\alpha\beta'$-Pyridincarbonsäure).

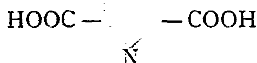


Die Isocinchomeronsäure entsteht bei der Oxydation eines Stein- ɔhlenteerlutidins (Weidel und Herzig[3])) und des Aldehydins (Dürkopf

[1]) Hantzsch und Weifs, B. **19**, 284.
[2]) Weber, A. **241**, 1.
[3]) Weidel und Herzig, M. **1**, 4; **6**, 976.

und Schlaugk[1]); weiterhin durch Erhitzen der Carboisocinchomeronsäure (Weifs[2]). In kaltem Wasser ist sie fast unlöslich, wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Äther; mit Eisensulfat tritt eine rote Färbung ein. Sie krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Blättchen vom Schmelzpunkt 236—237°; bei höherer Temperatur tritt Zersetzung in Kohlensäure und Nicotinsäure ein. Die eine Carboxylgruppe steht demnach in der β-Stellung, die andere mufs die α'-Stellung inne haben, weil die drei anderen möglichen Plätze schon von der Chinolinsäure ($\beta\alpha$), der Cinchomeronsäure ($\beta\gamma$) respektive der Dinicotinsäure ($\beta\beta'$) eingenommen sind.

6. **Dipicolinsäure** ($\alpha\alpha'$-Pyridindicarbonsäure).



Diese sechste und letzte Pyridindicarbonsäure bildet sich bei der Oxydation eines Steinkohlenteerlutidins (Lunge und Rosenberg[3])), des α-Collidins (Oechsner[4]), Schultz[5])) und einiger anderer $\alpha\alpha'$-Derivate. Sie zeigt sich in Form von Nädelchen die 1 oder $1^1/_2$ Moleküle Krystallwasser enthalten und bei 236° unter Zersetzung schmelzen. Sie ist wenig löslich in Wasser, Alkohol und Äther; durch Eisensulfat wird sie rot gefärbt.

Ihre Konstitution ergiebt sich indirekt dadurch, dafs die Konstitution für die fünf vorhergehenden Säuren bewiesen ist, so dafs für sie nur die $\alpha\alpha'$-Stellung übrig bleibt. Dieser indirekte Beweis findet eine weitere Stütze in der Thatsache, dafs beim Erhitzen nicht erst eine Monocarbonsäure, wie bei den übrigen Pyridindicarbonsäuren gebildet wird, sondern gleich Pyridin.

Übrigens ist es Hantzsch[6]) gelungen durch Einwirkung von Essigsäure auf Dipicolinsäure in geringer Menge Picolinsäure zu erhalten.

C. Pyridintricarbonsäuren $C_8H_5NO_6 — C_5H_2N(COOH)_3$.

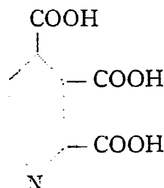
Es sind theoretisch sechs isomere Pyridintricarbonsäuren zu erwarten, die auch alle bekannt sind. Ebenso wie von den Pyridindicar-

[1]) Dürkopf und Schlaugk, B. **20**, 1660; **21**, 294.
[2]) Weifs, B. **19**, 1311.
[3]) Lunge und Rosenberg, B. **20**, 127.
[4]) Oechsner, Bl. **42**, 100.
[5]) Schultz, B. **20**, 2720.
[6]) Hantzsch, B. **18**, 1744.

ısäuren verdanken wir die Konstitutionsklarstellung dieser Pyridin-
:arbonsäuren Hantzsch und seinen Schülern.

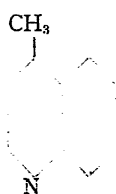
Von diesen Säuren sind zwei, die α-Carbocinchomeronsäure und Berberonsäure Abbauprodukte natürlicher Alkaloïde; die anderen 1 auf synthetischem Wege erhalten.

1. α-Carbocinchomeronsäure (αβγ-Pyridintricarbonsäure)

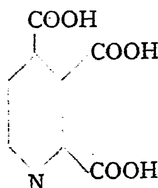


Diese Säure bildet sich bei der Oxydation des Cinchonins mittelst petersäure (Weidel[1]). Später wurde sie auch als Oxydationsprodukt hrerer anderer Chinalalkaloïde (Chinin, Chinidin, Cinchonidin) aufgeden (Hoogewerff und van Dorp[2]), Ramsay und Dobbie[3]), wie auch ; der Chininsäure und Cinchoninsäure erhalten (s. dort) (Skraup[4]). eiterhin entsteht die α-Carbocinchomeronsäure durch Einwirkung von liumpermanganat auf Papaverin (Goldschmiedt[5]) und auf Lepidin ɔogewerff und van Dorp[6]).

Diese letztere Bildungsweise bestimmt zugleich die Stellung der :i Carboxylgruppen in der α-Carbocinchomeronsäure, denn da das pidin γ-Methylchinolin (Seite 91) ist, so mufs die durch Oxydation ·aus hervorgehende Säure die αβγ-Pyridintricarbonsäure sein:



Lepidin.

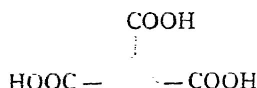


α-Carbocinchomeronsäure.

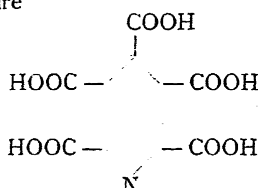
Die α-Carbocinchomeronsäure krystallisiert in Tafeln mit 1½ Mole-:en Krystallwasser; sie schmilzt wasserfrei bei 249—250° und geht hierunter Verlust der α-Carboxylgruppe in die Cinchomeronsäure über.

[1]) Weidel, A. **173**, 101.
[2]) Hoogewerff und van Dorp, A. **204**, 84; B. **12**, 158, 1287; **13**, 152.
[3]) Ramsay und Dobbie, Soc. **35**, 189.
[4]) Skraup, M. **1**, 184; **2**, 600; A. **201**, 308.
[5]) Goldschmiedt, M. **6**, 372, 954.
[6]) Hoogewerff und van Dorp, B. **13**, 1640.

2. β-Carbocinchomeronsäure (βγβ'-Pyridintricarbonsäure).



ist von Weber[1] durch Erhitzen des dreifach sauren Kaliumsalzes der Pyridinpentacarbonsäure

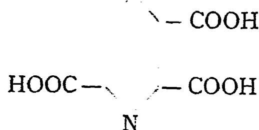


auf 220° erhalten.

Die bei diesem Versuch abgespaltenen beiden Moleküle Kohlensäureanhydrid stammen unzweifelhaft von den in α- und α'-Stellung befindlichen Carboxylgruppen der Pentacarbonsäure, woraus für die zurückbleibende Tricarbonsäure die Stellung βγβ' folgt.

Die β-Carbocinchomeronsäure ist in kaltem Wasser wenig löslich, sie krystallisiert mit drei Molekülen Wasser in tafelförmigen Blättchen; die wasserfrei bei 261° schmelzen.

3. Carboisocinchomeronsäure (αβα'-Pyridintricarbonsäure).



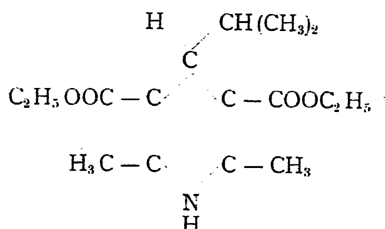
ist durch Oxydation der αα'-Dimethylnicotinsäure mit Kaliumpermanganat erhalten.

Die αα'-Dimethylnicotinsäure ist synthetisch auf folgendem Wege dargestellt (Weiſs[2]):

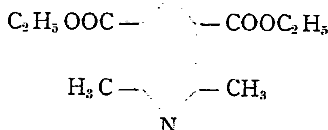
Durch Kondensation des Acetessigesters mit Isobutylaldehyd und Ammoniak bildet sich nach der Hantzsch'schen Synthese (Seite 44) der Hydroisopropyllutidindicarbonsäureäther (Engelmann[3]):

---

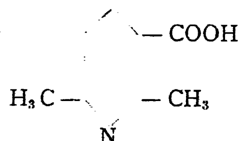
[1]) Weber, A. **241**, 1.
[2]) Weiſs, B. **19**, 1305.
[3]) Engelmann, A. **231**, 37.



Diese Verbindung verliert unter dem oxydierenden Einflufs von petriger Säure die beiden Additionswasserstoffatome, während gleichtig die Isopropylgruppe in der γ-Stellung eliminiert wird und der tidindicarbonsäurediäthylester entsteht:



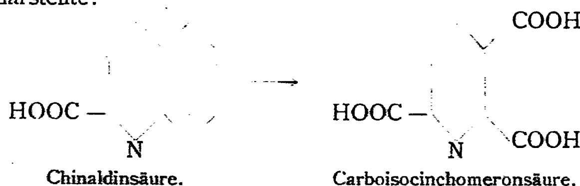
Durch Verseifung geht dieser in die freie Lutidindicarbonsäure er, welche weiterhin beim Erhitzen Kohlensäure abspaltet. Die bei ser Spaltung entstehende einbasische Säure mufs folgende Konstion haben:



αα'-Dimethylnicotinsäure.

Diese so dargestellte *αα'*-Dimethylnicotinsäure geht nun durch liumpermanganateinwirkung in die Carboisocinchomeronsäure über, mithin die *αβα'*-Pyridintricarbonsäure sein mufs.

Auf einem anderen Wege ist v. Miller[1]) zu demselben Resultat r die Konstitution der Carboisocinchomeronsäure gelangt, indem er selbe aus der Chinaldinsäure durch Oxydation mit Kaliumpermanat darstellte:



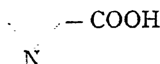
Chinaldinsäure. Carboisocinchomeronsäure.

[1]) v. Miller, B. 24, 1900.

Die Säure bildet feine Blättchen, die mit zwei Molekülen Krystallwasser krystallisieren; sie ist von allen Pyridintricarbonsäuren die einzige, in Wasser leicht lösliche. In Alkohol und Äther ist sie fast unlöslich. Sie zeigt keinen festen Schmelzpunkt, da sie sich beim Erhitzen unter Kohlensäureabgabe allmälig zersetzt.

4. **Carbodinicotinsäure** ($\alpha\beta\beta'$-Pyridintricarbonsäure)





entsteht durch Oxydation der β-Chinolincarbonsäure:





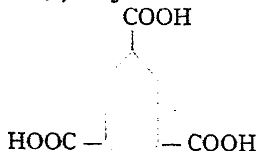
β-Chinolincarbonsäure

mittels Kaliumpermanganat (Riedel[1]), durch welche Bildungsweise auch zugleich ihre Konstitution festgelegt wird.

Von Weber[2]) wurde sie aus der α-Picolin-$\beta\beta'$-Dicarbonsäure und von Dürkopf und Schlaugk[3]) aus dem $\alpha\beta\beta'$-Dimethyläthylpyridin durch Oxydation erhalten.

Sie krystallisiert mit zwei Molekülen Wasser in Nadeln, die in Wasser und Alkohol ziemlich schwer löslich sind. Beim Erhitzen zeigt sie keinen festen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich allmälig in die Dinicotinsäure.

5. **Carbolutidinsäure** ($\alpha\gamma\alpha'$-Pyridintricarbonsäure)

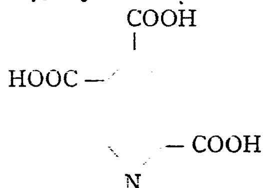


bildet sich bei der Oxydation des symmetrischen Trimethylpyridins (Seite 44) (Voigt[4])), wodurch ihre Konstitution klargestellt wird. Böttinger[1]) erhielt sie auch durch Oxydation der Uvitoninsäure (Seite 33) mit Kaliumpermanganat.

[1]) Riedel, B. **16**, 1609.
[2]) Weber, A. **241**, 1.
[3]) Dürkopf und Schlaugk, B. **21**, 832, 2707.
[4]) Voigt, A. **228**, 29.

Weifse Nadeln, die zwei Moleküle Krystallwasser einschliefsen und Wasser, Alkohol und Äther wenig löslich sind. Wasserfrei schmilzt bei 227° unter Kohlensäureentwickelung.

6. Berberonsäure ($\alpha\gamma\beta'$-Pyridintricarbonsäure)



Diese Säure bildet sich als Hauptprodukt bei der Oxydation des berins mittelst Salpetersäure (Weidel[2], Fürth[3]).

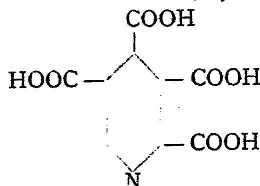
Sie kann nur die obige Formel besitzen, da die Konstitution ihrer Isomeren schon bewiesen ist. In vollem Einklang mit dieser Formel it auch ihr gesamtes Verhalten. Beim Kochen mit Eisessig geht unter Kohlensäureabspaltung in die Cinchomeronsäure über, beim melzen (243°) zersetzt sie sich in ein Gemisch von Nicotinsäure und iicotinsäure und schliefslich zeigt sie die α-Stellung eines Carboxyls urch an, dafs sie mit Ferrosulfat eine Rotfärbung giebt.

Sie krystallisiert mit zwei Molekülen Wasser in Prismen, die sich Alkohol und Wasser wenig lösen.

D. Pyridintetracarbonsäuren $C_9H_5NO_8 - C_5HN(COOH)_4$.

Alle drei Pyridintetracarbonsäuren des Pyridins sind bekannt und Konstitution nachgewiesen. Sie sind indessen noch nicht beim Abbau irlicher Alkaloïde aufgefunden worden, sondern nur als Oxydationsdukte synthetischer Pyridinderivate — nach der Hantzsch'schen these dargestellt — erhalten.

1. **$\alpha\beta'$-Dicarboncinchomeronsäure** ($\alpha\beta\gamma\beta'$-Pyridintetracarbonsäure)



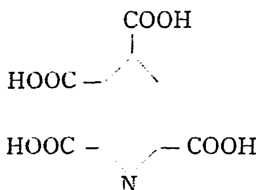
gestellt durch Oxydation der $\alpha\gamma$-Dimethyldinicotinsäure (Weber[4]).

---

[1]) Böttinger, B. **13**, 2048; A. **229**, 48.
[2]) Weidel, B. **12**, 410.
[3]) Fürth, M. **2**, 416.
[4]) Weber, A. **241**, 1.

Durchsichtige Prismen, wasserhaltig, geht bei 160° in β-Carbocinchomeronsäure über.

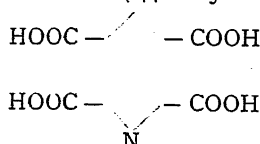
2. Unsymmetrische Tetracarbonsäure (αγβ'α'-Pyridintetracarbonsäure)



entsteht bei der Oxydation von αγα' trimethylnicotinsaurem Kalium Michael[1]) und von Flavenol, einem künstlichem Chinolinderivat (Fischer[2])).

Feine Nädelchen, die zwei Moleküle Wasser enthalten, schmilzt vollständig wasserfrei bei 227°.

3. αα'-Dicarbodinicotinsäure (αββ'α'-Pyridintetracarbonsäure)

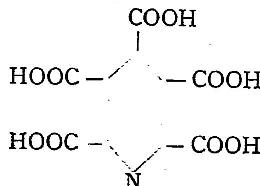


Aus der αα'-Dimethyldinicotinsäure mittelst Kaliumpermanganat erhalten (Hantzsch und Weifs[3])). Glänzende Nädelchen, die mit zwei Molekülen Wasser krystallisieren.

Beim Erhitzen entsteht Dinicotinsäure.

E. Pyridinpentacarbonsäure $C_{10} H_5 NO_{10} — C_5 N (COOH)_5$.

Die einzig mögliche Pyridinpentacarbonsäure



ist bekannt.

Dieselbe wird durch Oxydation einer Lösung von collidindicarbonsaurem Kalium mit Kaliumpermanganat erhalten (Hantzsch[4])).

[1]) Michael, A. **225**, 121.
[2]) Fischer, B. **19**, 1036.
[3]) Hantzsch und Weifs, B. **19**, 284.
[4]) Hantzsch, A. **215**, 62.

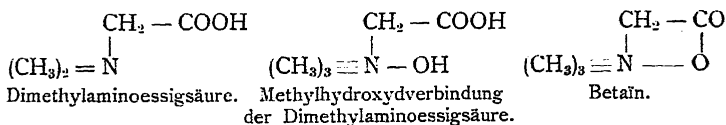
Krystallisiert mit wechselnden Mengen Wasser in mikroskopischen ädelchen, die beim Erhitzen in β-Carbocinchomeronsäure und Kohlenäure zerfallen.

Säurebetaïne in der Pyridinreihe.

Die Säuren in der Pyridinreihe sind im stande sehr interessante erivate zu liefern, deren Konstitution sich an die des *Betaïns* anschliefst.

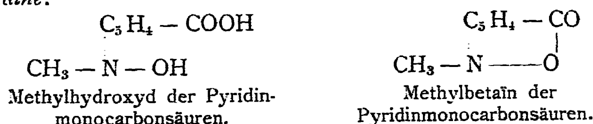
Da in diese Gruppe aufserdem mehrere natürliche Alkaloïde gehören, o hat dieser Abschnitt für uns ein besonderes Interesse.

Bekanntlich wird das Betaïn, das sich in der Zuckerrübe und nderen Pflanzen (s. Betaïn) vorfindet, als das innere Anhydrid der Iethylhydroxydverbindung von der Dimethylaminoessigsäure betrachtet:



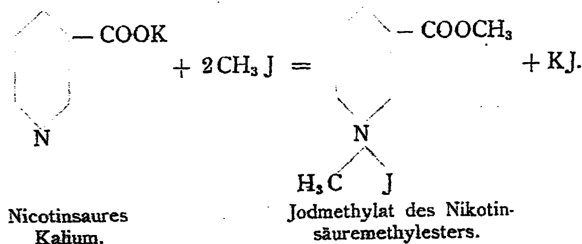
Dimethylaminoessigsäure. Methylhydroxydverbindung der Dimethylaminoessigsäure. Betaïn.

In derselben Weise wie die Dimethylaminoessigsäure verhalten ich nun die Pyridincarbonsäuren; ihre Methylhydroxyde sind nicht eständig, sondern verwandeln sich sofort unter Wasseraustritt in die *Betaïne:*



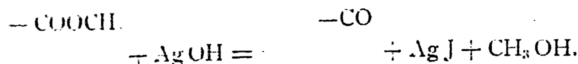
Methylhydroxyd der Pyridinmonocarbonsäuren. Methylbetaïn der Pyridinmonocarbonsäuren.

Hantzsch[1]) stellte die Betaïne der Nicotinsäure, Picolinsäure und ollidincarbonsäure dar durch Erhitzen der Kalisalze dieser Säuren mit odmethyl und darauffolgender Behandlung mit Silberoxyd. Diese eaktion geht z. B. mit der Nicotinsäure in folgender Weise vor:



Nicotinsaures Kalium. Jodmethylat des Nikotinsäuremethylesters.

[1]) Hantzsch, B. 19, 31.

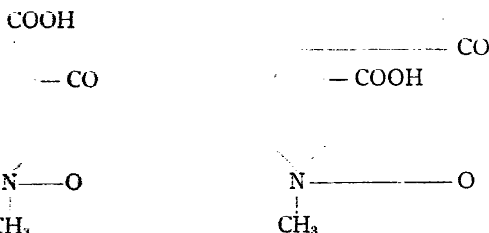




Methylbetaïn der Nicotinsäure.

Dieses Betaïn läfst sich noch einfacher durch direkte Behandlung des Nicotinsäurejodmethylats mit Silberoxyd erhalten (Pictet und Süssdorff [1]).

Roser [2] gelangte zum Methylbetaïn der *Cinchomeronsäure* durch Erhitzen dieser Säure mit Jodmethyl auf 100°. Für dieses Betaïn hat man die Wahl zwischen den beiden folgenden Formeln:

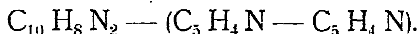


Wie schon erwähnt bieten die Betaïne der Pyridincarbonsäuren für uns ein besonderes Interesse, da sie in engster Beziehung zu einigen natürlichen Alkaloïden stehen. So erwies sich das oben erwähnte Methylbetaïn der Nicotinsäure identisch mit dem Trigonellin, dem Alkaloïd aus den Bockshornsamen (Jahns [3]) (s. Trigonellin) und das Methylbetaïn der Cinchomeronsäure identificierte sich andererseits mit der Apophyllensäure, die Wöhler bei der Oxydation des Cotarnins (s. Cotarnin) erhalten hatte und die sich auch nach den Angaben von Freund aus dem Hydrastin bildet.

---

[1] Pictet und Süssdorff, *Privatmitteilung.*
[2] Roser, A. **234**, 116.
[3] Jahns, B. **20**, 2840.

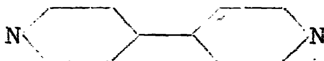
IV. Dipyridyle.



$$C_{10}H_8N_2 — (C_5H_4N — C_5H_4N).$$

Die Dipyridyle verhalten sich zum Pyridin, wie das Diphenyl zum Benzol. Man erklärt die Bildung der Dipyridyle so, dafs sich zwei Moleküle Pyridin unter Austritt je eines Wasserstoffatoms mit einander verketten. Die Dipyridyle unterscheiden sich durch den Ort der Verkettungsstelle von einander, so dafs sechs Isomere ($\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\gamma$) theoretisch möglich erscheinen, von denen vier bisher gut bekannt sind.

1. Das erste Dipyridyl ist 1870 von Anderson[1]) erhalten, später auch von Weidel und Russo[2]) durch Einwirkung von Natrium auf Pyridin bei gewöhnlicher Temperatur. Durch Oxydation wird dieses Dipyridyl in Isonicotinsäure übergeführt; es ist demnach das *$\gamma\gamma$-Dipyridyl:*

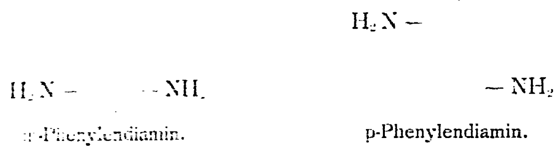


Es krystallisiert aus heifsem Wasser in Nadeln vom Schmelzpunkt 111—112° und siedet bei 305°.

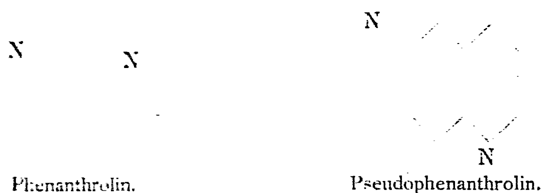
2. 3. Zwei andere Dipyridyle sind von Skraup und Vortmann[3]) dargestellt, deren Konstitution sich unmitelbar aus ihrer Synthese ergiebt. Aus den Phenylendiaminen entstehen nämlich nach der Skraup'schen Chinolinsynthese (Seite 79) die sogenannten *Phenanthroline:*

---

[1]) Anderson, A. **154**, 270.
[2]) Weidel und Russo, M. **3**, 851.
[3]) Skraup und Vortmann, M. **3**, 599; **4**, 591.

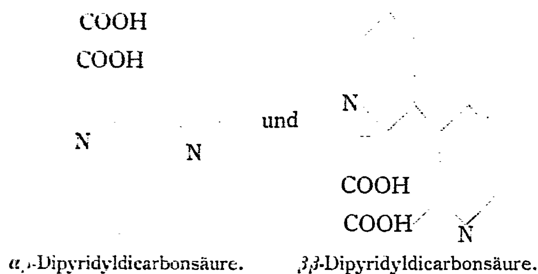


m-Phenylendiamin. p-Phenylendiamin.



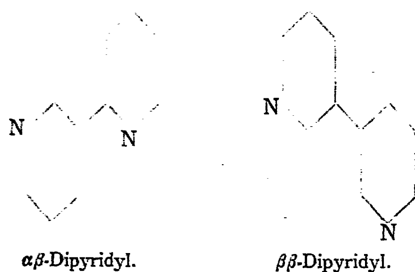
Phenanthrolin. Pseudophenanthrolin.

Diese beiden Basen geben bei der Oxydation die folgenden Säuren:



$\alpha\beta$-Dipyridyldicarbonsäure. $\beta\beta$-Dipyridyldicarbonsäure.

deren Kalksalze bei der Destillation unter Kohlensäureabspaltung das $\alpha\beta$- und $\beta\beta$-Dipyridyl bilden:



$\alpha\beta$-Dipyridyl. $\beta\beta$-Dipyridyl.

Das *αβ-Dipyridyl* ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 296 ° (unkorrigiert 287 °); es liefert bei der Oxydation Nicotinsäure.

Das *ββ-Dipyridyl* ist ein fester Körper, der bei 68 ° schmilzt und bei 296 ° (unkorrigiert 291—292 °) siedet, bei der Oxydation liefert er ebenfalls Nicotinsäure.

4. Ein viertes isomeres Dipyridyl erhielt Blau[1]) bei der trockenen Destillation von picolinsaurem Kupfer. Seine Konstitution als *αα-Dipyridyl* folgt sowohl aus seiner Darstellungsweise als aus der Bildung von Picolinsäure, in die es bei der Oxydation übergeht. Es schmilzt bei 70 ° und siedet bei 272,5 °.

Roth[2]) gelangte zu einem Dipyridyl beim Leiten von Pyridindämpfen durch ein rotglühendes Rohr. Es mufs aber vorläufig noch unentschieden bleiben, ob dieses Dipyridyl sich mit einem der bisher bekannten vier Dipyridyle identifiziert oder ob es ein fünftes Isomeres vorstellt. Es ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 280—282 °.

Die Dipyridyle addieren leicht Wasserstoff und bilden dabei je nach den eingehaltenen Versuchsbedingungen zwei Arten von Verbindungen.

So wird bei der Reduktion des Dipyridyls mit Zinn und Salzsäure von den beiden Pyridinringen nur der eine reduziert, es entsteht ein *Pyridylpiperidin,* während sich durch die stärker reduzierende Wirkung von Natrium und Alkohol aus den Dipyridylen die *Dipiperidyle* bilden, bei denen beide Pyridinkerne voll reduziert sind.

Von *Pyridylpiperidinen* $C_{10}H_{14}N_2 = C_5H_4NC_5H_{10}N$ sind bisher nur die aus dem *ββ-* und *γγ*-Dipyridyl (Skraup und Vortmann; Weidel und Russo) dargestellten bekannt. Diese Verbindungen sind mit dem Nicotin isomer und zeigen auch in ihren physikalischen und physiologischen Eigenschaften nahe Berührungspunkte mit diesem Alkaloïd.

Das *ββ-Pyridylpiperidin (Nicotidin)* ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 287—289 °, in Wasser leicht löslich und sehr giftig.

Das *γγ-Pyridylpiperidin (Isonicotin)* ist ein fester Körper, der in Nadeln krystallisiert, vom Schmelzpunkt 78 °. Sein Siedepunkt liegt über 260 °, in Wasser ist es leicht löslich und weniger giftig wie Nicotin, bei seiner Oxydation entsteht Isonicotinsäure.

Von den *Dipiperidylen* $C_{10}H_{20}N_2 = (C_5H_{10}N)_2$ sind bisher drei dargestellt, das *αα*-Dipiperidyl, eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 259 ° (Blau),

[1]) Blau, M. **10**, 375; **13**, 330; B. **24**, 326.
[2]) Roth, B. **19**, 360.

das αβ-Dipiperidyl, Schmelzpunkt 30°, Siedepunkt 268–270° (Blau) und das γγ-Dipiperidyl, Nadeln, Schmelzpunkt annähernd 160°. Diese Dipiperidyle haben dieselbe Zusammensetzung, wie das Hexahydronicotin, doch ist keines derselben mit dem letzteren identisch; auch ist der Siedepunkt des Hexahydronicotins ein bedeutend niedrigerer, wie ihn die ganze Reihe der synthetisierten Dipiperidyle hat.

Diese Thatsachen haben darauf hingewiesen, dafs das Nicotin selber kein Dipyridylderivat ist, eine Meinung, an der man lange Zeit irrtümlich festgehalten hatte (s. Nicotin).

V. Chinolin.

Im Jahre 1834 gewann Runge[1]) aus dem Steinkohlenteer eine Base von der Formel C_9H_7N, die er *Leukol* nannte. Einige Jahre später (1842) erhielt *Gerhardt*[2]) bei der Destillation des Cinchonins mit Ätzkali eine Base gleicher Zusammensetzung, die er als *Chinoleïn* bezeichnete.

Diese beiden Basen, — das Leukol und das Chinoleïn — wurden lange Zeit wegen der verschiedenen Farbenreaktionen, die sie gaben, nur als isomer angesehen, bis sich dann später herausstellte, dafs diese Verschiedenheiten durch Verunreinigung mit anderen Basen verursacht waren (Hofmann[3]), Hoogewerff und van Dorp[4]), Jacobsen und Reimer[5])) und dafs das Leukol und das Chinoleïn identisch seien.

Dieses unerwartete Resultat, dafs dem Steinkohlenteer und den Pflanzenalkaloïden dieselbe Basis zu Grunde liegt, sollte für das Verständnis der Alkaloïdchemie von hervorragender Bedeutung werden.

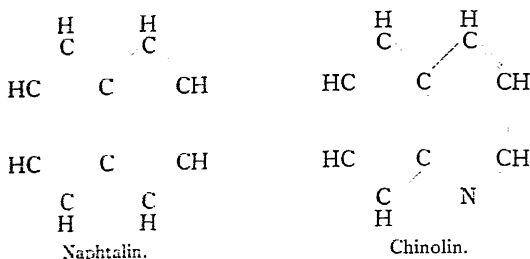
Das Chinoleïn oder wie es heute allgemein genannt wird, *Chinolin,* das in neuerer Zeit auch im Braunkohlenteer nachgewiesen wurde (Doebner[6])), ist ein farbloses öliges Liquidum, das bei —19,5° erstarrt und bei 240° siedet. Sein Geruch erinnert an Benzaldehyd. Es besitzt das spezifische Gewicht 1,0947 bei 20°; in Wasser ist es fast unlöslich, doch dabei hygroskopisch; in Alkohol löst es sich in jedem Verhältnis, ebenso in Äther und in den meisten organischen Lösungsmitteln.

In chemischer Beziehung bietet das Chinolin vielfache Übereinstimmung mit dem Pyridin und charakterisiert sich auch als tertiäre Base. Der Zusammenhang der zwischen dem Pyridin und Chinolin herrscht, findet seinen treffendsten Ausdruck in der Hypothese, die Körner 1869 aufgestellt hat. Danach stehen diese beiden Basen in

---

1) Runge, *Poggendorffs Annalen der Physik und Chemie* **31**, 68.
2) Gerhardt, A. **42**, 310; **44**, 279.
3) Hofmann, A. **47**, 31; **74**, 15.
4) Hoogewerff und van Dorp, R. **1**, 1, 107; **2**, 41.
5) Jacobsen und Reimer, B. **16**, 513, 1082.
6) Doebner, B. **28**, 106.

derselben Beziehung zu einander wie das Benzol zum Naphtalin; das Chinolin ist als ein Naphtalin anzusehen, in dem eine der CH-Gruppen in α-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt ist:



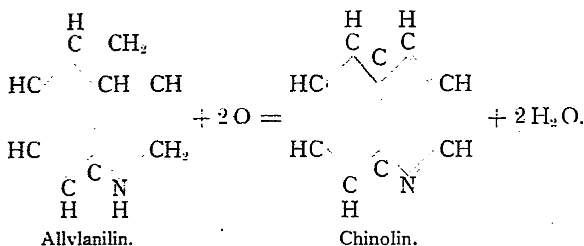
Naphtalin. Chinolin.

So entsteht also das Chinolinmolekül aus der Verknüpfung eines Benzolringes mit einem Pyridinring.

Diese Hypothese hat ihre vorzüglichste Bestätigung durch die Synthesen des Chinolins gefunden, von denen wir im Gegensatz zum Pyridin einige ausgezeichnete kennen.

Chinolinsynthesen. — Von der grofsen Zahl bekannter Chinolinsynthesen erwähnen wir hier nur die hauptsächlichsten.

1. Die erste Chinolinsynthese wurde 1879 von Königs[1] durchgeführt, indem er Dämpfe von Allylanilin über rotglühendes Bleioxyd leitete:

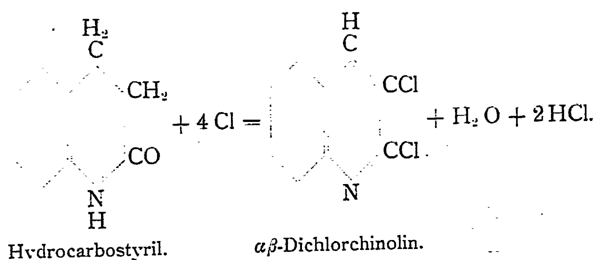


Allylanilin. Chinolin.

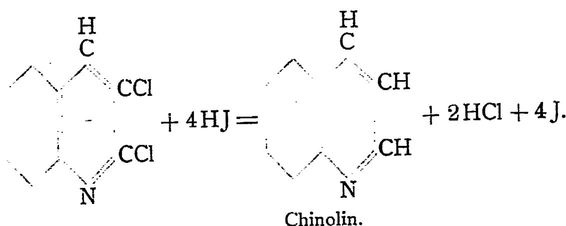
2. Im selben Jahr glückte es Baeyer[2] das Hydrocarbostyril, das innere Anhydrid der o-Amidohydrozimmtsäure: $C_8H_4 \begin{smallmatrix} \diagup CH_2 . CH_2 \\ \diagdown NH \text{———} \end{smallmatrix} \diagup CO$ in Chinolin umzuwandeln, durch aufeinanderfolgende Behandlung desselben mit Phosphorpentachlorid und Jodwasserstoffsäure:

---

[1] Königs, B. **12**, 453.
[2] Baeyer, B. **12**, 460, 1320.



Hydrocarbostyril. αβ-Dichlorchinolin.



Chinolin.

3. Im Jahre 1880 erhielt Königs[1]) kleine Mengen von Chinolin durch Erhitzen des Kondensationsprodukts von Anilin mit Akroleïn, ebenso auch als er Nitrobenzol (oder Anilin) mit Glycerin und Schwefelsäure bei 180—190° aufeinander wirken liefs.

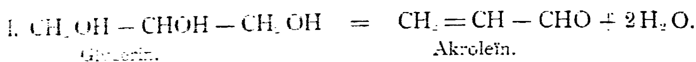
Diese letztere Darstellungsweise, die wohl durch Arbeiten von Graebe[2]) über das Alizarinblau angeregt wurde, sollte bald von Skraup[3]) zu einer ausgezeichneten Chinolinsynthese ausgebaut werden. Er erhitzte nicht, wie es Königs gethan, *entweder* Anilin *oder* Nitrobenzol, sondern *beide* zusammen mit Glycerin und Schwefelsäure und gelangte dadurch zu einer Ausbeute von 60% Chinolin.

So liefert uns dieses Darstellungsverfahren in einfacher und ergiebiger Weise das Chinolin, aber es beschränkt sich nicht allein darauf, sondern es läfst sich in der mannigfaltigsten Weise variieren und eine grofse Menge von Chinolinabkömmlingen entstehen.

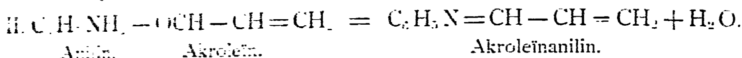
Der Mechanismus der Skraup'schen Synthese geht höchstwahrscheinlich folgendermafsen vor sich: in erster Linie bildet sich aus dem Glycerin durch den wasserentziehenden Einflufs der Schwefelsäure, Akroleïn; dieses verbindet sich mit dem Anilin und das so entstandene Kondensationsprodukt wird dann von einem Teil des Nitrobenzols oxydiert, wodurch der Pyridinringschlufs zustande kommt:

---

[1]) Königs, B. **13**, 911.
[2]) Graebe, B. **12**, 1416; A. **201**, 333.
[3]) Skraup, M. **1**, 316; **2**, 141.

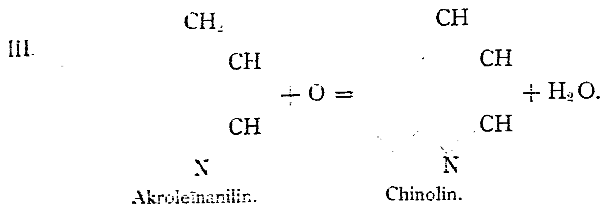


I. $CH_2OH - CHOH - CH_2OH = CH_2 = CH - CHO + 2H_2O$.
Glycerin. Akroleïn.



II. $C_6H_5NH_2 + OCH - CH = CH_2 = C_6H_5N = CH - CH = CH_2 + H_2O$.
Anilin. Akroleïn. Akroleïnanilin.

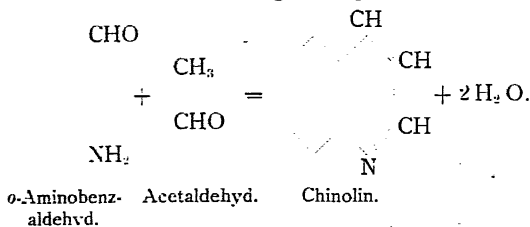
III.



Akroleïnanilin. Chinolin.

Zuerst glaubte man, daſs das Nitrobenzol an der Bildung des Benzolkerns im Chinolin beteiligt wäre; das ist aber nicht der Fall; es wirkt nur als Sauerstoffquelle. Dies wurde dadurch bewiesen, daſs es sich vorteilhaft durch die Nitrophenole ersetzen lieſs (ohne daſs hierbei etwa Oxychinoline entständen), auch durch Pikrinsäure oder schlieſslich sogar durch Arsensäure (Knüppel[1]).

4. Nächst der Skraup'schen Synthese hat sich die 1883 von Friedländer[2]) gefundene Kondensation des *o*-Aminobenzaldehyds mit Acetaldehyd zu Chinolin als recht ergiebig gezeigt. Diese Kondensation vollzieht sich schon durch Zusatz einiger Tropfen Natronlauge:



o-Aminobenzaldehyd. Acetaldehyd. Chinolin.

5. Baeyer und Drewsen[3]) stellten das Chinolin durch Reduktion des *o*-Nitrozimmtaldehyds $C_6H_4 \begin{cases} CH = CH - CHO \\ NO_2 \end{cases}$ dar.

6. Rügheimer[4]) gelangte zum selben Resultate durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Anilmalonsäure $C_6H_5NHCOCH_2COOH$ und Reduktion der dabei gebildeten Chlorchinoline mit Jodwasserstoffsäure.

---

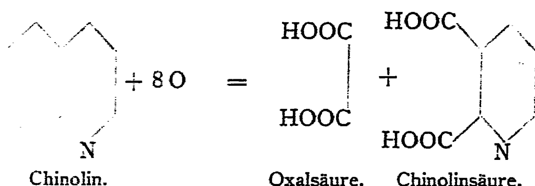
[1]) Knüppel, B. **29**, 703.
[2]) Friedländer, B. **15**, 2572; **16**, 1833.
[3]) Baeyer und Drewsen, B. **16**, 2207.
[4]) Rügheimer, B. **17**, 737; **18**, 2975.

7. Kulisch[1]) giebt an, dafs sich Chinolin bei der Einwirkung von Glyoxal auf Orthotoluidin bei 150° bildet.

Schliefslich entsteht Chinolin allgemein bei der Destillation der Chinolincarbonsäuren über Kalk und bei der Reduktion der Oxychinoline mit Zinkstaub.

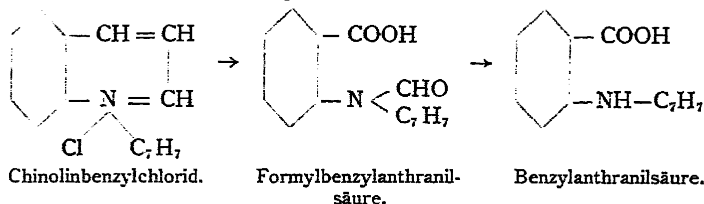
Die Ansichten, die wir über die Konstitution des Chinolins durch seine verschiedenen *Synthesen* gewonnen haben, werden auch voll bestätigt durch das Verhalten des Chinolins beim *Abbau*, besonders bei der Oxydation.

Behandelt man Chinolin mit Kaliumpermanganat, so entsteht daraus Oxalsäure und eine zweibasische Säure, die *Chinolinsäure* (Seite 59), die weiterhin bei der Destillation über Kalk Pyridin ergiebt (Hoogewerff und van Dorp):



Chinolin. Oxalsäure. Chinolinsäure.

Zeigt in diesem Falle der Pyridinring die gröfsere Festigkeit, so wird andererseits, wenn man nicht das Chinolin selbst, sondern sein Additionsprodukt mit Benzylchlorid, der Kaliumpermanganateinwirkung unterwirft, der Pyridinring zerstört, da in dieser Verbindung der Pyridinring durch das fünfwertige Stickstoffatom an Festigkeit verloren hat. Man erhält so ein Gemisch von Formylbenzylanthranilsäure und Benzylanthranilsäure (Claus und Glykherr[2])).



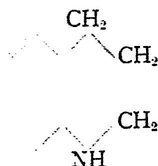
Chinolinbenzylchlorid. Formylbenzylanthranilsäure. Benzylanthranilsäure.

Additionsprodukte des Chinolins.

Als ungesättigte Verbindung bildet das Chinolin mit Brom, Jod etc. Additionsprodukte. Diese Elemente treten besonders leicht in den

[1]) Kulisch, M. **15**, 276.
[2]) Claus und Glykherr, B. **16**, 1283.

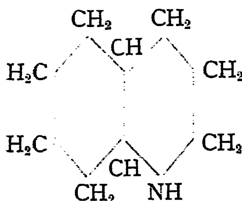
Pyridinkern ein, seltener in den Benzolring. Auch Wasserstoff lagert sich besonders leicht an das Chinolin an. Behandelt man Chinolin mit Reduktionsmitteln, wie Zink und Salzsäure, Natrium und Alkohol, so bindet es direkt vier Atome Wasserstoff und geht in das *Tetrahydrochinolin* $C_9H_{11}N$, eine sekundäre Base vom Siedepunkt 244° über:



Durch Oxydationsmittel bildet sich daraus wieder Chinolin zurück (Wischnegradsky [1]), Lellmann und Reusch [2])).

Ein anderes Tetrahydrochinolin gewann Oechsner [3]) aus dem Destillationsprodukt des Cinchonins und Brucins mit Aetzkali. Es zeigt den auffallend niedrigen Siedepunkt 215°. Demnach ist es mit dem vorhergehenden nicht identisch und mufs dabei eine Wasserstoffaddition auch im Benzolkern stattgefunden haben.

Bamberger und Lengfeld [4]) erhielten durch Behandlung des Tetrahydrochinolins mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor bei 230° ein *Hexahydrochinolin,* vom Siedepunkt 226° (720 mm) und das *Dekahydrochinolin,* welches in Nadeln vom Schmelzpunkt 48,5° krystallisiert und bei 204° siedet.



Substitutionsprodukte des Chinolins.

Theoretisch sind vom Chinolin sieben *mono*substituierte isomere Verbindungen vorauszusetzen. Von *Poly*substitutionsprodukten des Chino-

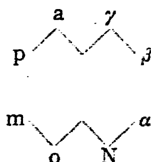
---

[1]) Wischnegradsky, B. **12**, 1481; **13**, 2312, 2400.
[2]) Lellmann und Reusch, B. **22**, 1389.
[3]) Oechsner, C. r. **94**, 87; **99**, 1077.
[4]) Bamberger und Lengfeld, B. **23**, 1138.

lins sind bei Eintritt gleicher Substituenten folgende Produkte zu erwarten:

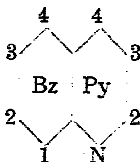
Disubstitutionsprodukte	21	Isomere
Trisubstitutions „	35	„
Tetrasubstitutions „	35	„
Pentasubstitutions „	21	„
Hexasubstitutions „	7	„
Heptasubstitutions „	1	„

Zur Ortsbestimmung der eingetretenen Substituenten im Chinolinmolekül, bedient man sich für den Pyridinkern der griechischen Buchstaben α, β, γ; für den Benzolkern der Bezeichnungen *ortho, meta, para, ana* und zwar in folgender Weise:

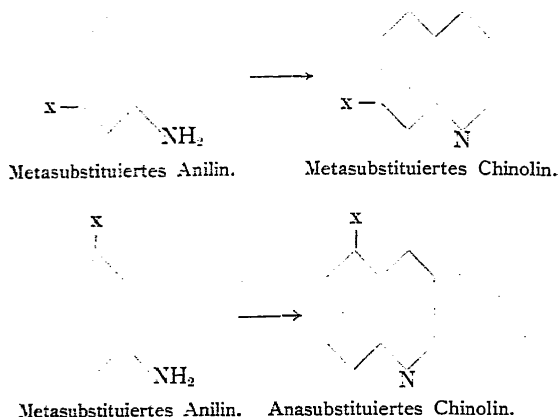


Während also beim Benzol selber nur drei Isomere (ortho-, meta-, para-Stellung) möglich sind, tritt hier beim Chinolin noch ein viertes hinzu (ana), was durch die besondere Stellung dieses Kohlenstoffatoms zum Stickstoffatom bedingt wird.

Zur Ortsbestimmung im Chinolinmolekül bedient man sich auch der Zahlen und setzt diesen zur Unterscheidung des Benzolringes oder Pyridinringes ein Bz respektive ein Py vor:



Die im *Benzol*kern substituierten Chinoline können allgemein nach der Skraup'schen Synthese erhalten werden, man braucht dazu nur das Anilin durch eines seiner Substitutionsderivate zu ersetzen. Die Stellung des Substituenten bleibt im Chinolinderivat dieselbe wie in dem des Anilins; die ortho und para substituierten Aniline liefern ebenfalls *ortho-* und *para*-Verbindungen des Chinolins. Betreffs der metasubstituierten Aniline lehrt ein Blick auf die folgenden Formeln, daſs dabei sowohl *meta-* wie *ana-* Derivate entstehen können:



Metasubstituiertes Anilin. Metasubstituiertes Chinolin.

Metasubstituiertes Anilin. Anasubstituiertes Chinolin.

Hierbei bilden sich gewöhnlich beide Isomere gleichzeitig.

Von den vielen bekannten Substitutionsprodukten des Chinolins haben heute nur die Hydroxylverbindungen eine gewisse Wichtigkeit zur Konstitutionsbestimmung der natürlichen Alkaloïde gewonnen.

Oxychinoline $C_9H_6(OH)N$.

Von den sieben theoretisch möglichen Monooxychinolinen sind gegenwärtig sechs bekannt.

Die vier Isomeren, welche die Hydroxylgruppe im Benzolring einschliefsen, auch *Chinophenole* benannt, werden erstens von den Aminophenolen ausgehend, nach der Skraup'schen Synthese dargestellt (Skraup [1]), zweitens durch Schmelzen der Chinolinmonosulfosäuren mit Kali (O. Fischer [2]), Happ [3]), Lellmann [4])) und drittens durch Diazotierung der Aminochinoline (Skraup [5]), Claus und Massau [6])). Die so erhaltenen Chinophenole zeigen sowohl phenolartigen wie basischen Charakter; bei der Oxydation gehen sie, wie das Chinolin selber, in die Chinolinsäure über, bei der Reduktion in das Chinolintetrahydrür.

Das *o-Oxychinolin* krystallisiert in Nadeln; Schmelzpunkt 75—76°, Siedepunkt 266°.

Das *m-Oxychinolin* bildet Nadeln; Schmelzpunkt 235—238°.

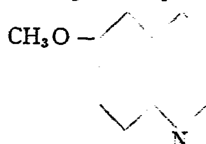
---

1) Skraup, M. **3**, 536.
2) O. Fischer, B. **14**, 443, 1366; **15**, 1979; **16**, 450, 721.
3) Happ, B. **17**, 193.
4) Lellmann, B. **20**, 2172.
5) Skraup, M. **5**, 532.
6) Claus und Massau, J. pr. **48**, 170.

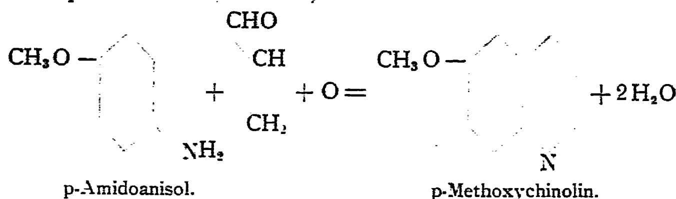
Das *a-Oxychinolin* tritt in Nadeln oder Blättchen auf; schmilzt bei 224°.

Das *p-Oxychinolin*, prismatische Krystalle vom Schmelzpunkt 193°, siedet über 360°. Es bildet sich auch durch Erhitzen der Xanthochinsäure (*p*-Oxy-*γ*-Chinolincarbonsäure), einem Abbauprodukt des Chinins (Seite 102) (Skraup[1]).

Der Methyläther des *p*-Oxychinolins ist schon seit 1879 bekannt zu welcher Zeit Butlerow und Wischnegradsky[2]) durch Schmelzen des Chinins mit Kali eine ölige Base von der Formel $C_{10}H_9NO$ (Siedepunkt 304—305°) erhielten, welche sie *Chinolidin* nannten. Skraup[3]) zeigte dann 1885, dafs diese Base das *p-Methoxychinolin* wäre:

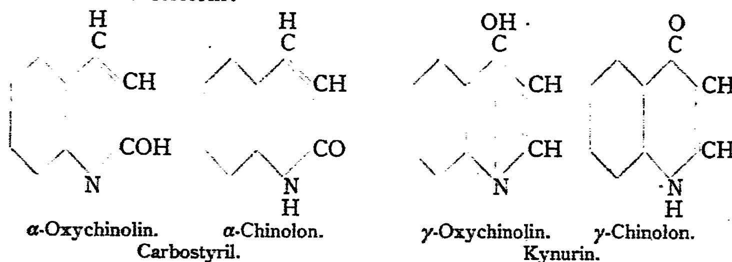


Demgemäfs bildet es sich auch durch Behandlung des p-Chinophenols mit Methyljodid und Kali oder direkt nach der Skraup'schen Methode aus dem p-Amidoanisol (Anisidin):



p-Amidoanisol. p-Methoxychinolin.

Von Monooxychinolinen, die die Hydroxylgruppe im Pyridinkern haben, sind zwei bekannt: das *Carbostyril* (*α*-Oxychinolin) und das *Kynurin* (*γ*-Oxychinolin); welche wie die entsprechenden Oxypyridine (Seite 17) in zwei tautomeren Formen auftreten, in der Hydroxylform und in der Ketoform:



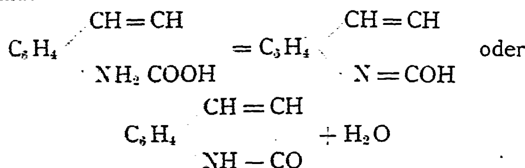
α-Oxychinolin. *α*-Chinolon.
Carbostyril.

γ-Oxychinolin. *γ*-Chinolon.
Kynurin.

---

[1]) Skraup, M. 4, 695.
[2]) Butlerow und Wischnegradsky, B. 12, 2094.
[3]) Skraup, M. 3, 557; 6, 760.

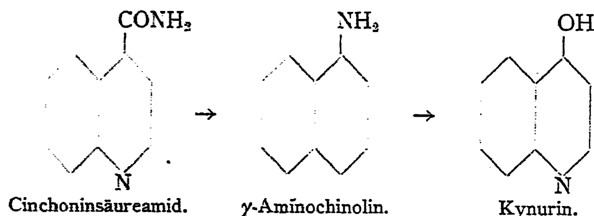
Das *Carbostyril* wurde 1852 von Chiozza [1]) durch Reduktion der o-Nitrozimmtsäure dargestellt und ist daher das innere Anhydrid der o-Amidozimmtsäure:



Eine sehr glatt verlaufende Synthese des Carbostyrils besteht in der Einwirkung des Chlorkalks oder der freien unterchlorigen Säure auf Chinolin (Einhorn und Lauch [2]), Erlenmeyer und Rosenhek [3])); auch bildet es sich durch Erhitzen des α-Chlorchinolins und α-Bromchinolins mit Wasser auf 120° (Friedländer und Ostermaier [4]), Claus und Pollitz [5])). Es krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Prismen, die wasserfrei bei 201° schmelzen.

Das *Kynurin* wurde 1872 von Schmiedeberg und Schultzen [6]) dargestellt durch Erhitzen der Kynurensäure, welche 1853 von Liebig im Hundeharn entdeckt wurde. Es entsteht auch bei der Oxydation des Cinchonins, des Cinchonidins und der Cinchoninsäure mit Chromsäure (Skraup [7])).

Es ist ferner aus dem Cinchoninsäureamid (Seite 101) von Claus und Howitz [8]) synthetisiert. Dieses geht nämlich durch Natriumhypobromiteinwirkung in γ-Aminochinolin über, welche Base durch Diazotierung Kynurin bildet:



Cinchoninsäureamid. **γ-Aminochinolin.** **Kynurin.**

Das Kynurin krystallisiert mit drei Molekülen Wasser in Prismen vom Schmelzpunkt 201°.

---

1) Chiozza, A. 83, 118.
2) Einhorn und Lauch, B. **19**, 53; A. **243**, 342.
3) Erlenmeyer und Rosenhek, B. **18**, 3295; **19**, 489.
4) Friedländer und Ostermaier, B. **15**, 335.
5) Claus und Pollitz, J. pr. **41**, 41.
6) Schmiedeberg und Schultzen, A. **164**; 158.
7) Skraup, M. **7**, 517; **9**, 783; **10**, 726.
8) Claus und Howitz, J. pr. **50**, 232.

VI. Methylchinoline.



$C_{10}H_9N - C_9H_6N(CH_3)$

Alle sieben theoretisch möglichen Methylchinoline sind bekannt. Vier von diesen isomeren Basen, die die Methylgruppe im *Benzol*ring des Chinolins haben, bezeichnet man gewöhnlich als *Toluchinoline*.

Die Toluchinoline sind von Skraup[1]) dargestellt, indem er in seinem bekannten Darstellungsverfahren das Anilin durch die drei Toluidine ersetzte. Es sind Flüssigkeiten von chinolinartigem Geruch, die überhaupt in ihren Haupteigenschaften dem Chinolin sehr nahe stehen. Bei der Oxydation entstehen daraus zuerst die Chinolinmonocarbonsäuren, dann weiterhin die Chinolinsäure.

1. Das *o-Toluchinolin* siedet bei 248°.
2. Das *p-Toluchinolin* siedet bei 257—258°.
3. Das *m-Toluchinolin* siedet bei 250°.

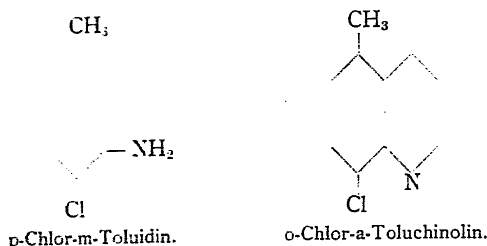
Diese letztere Base bildet das Hauptprodukt bei der Einwirkung von Glycerin auf m-Toluidin. Skraup bewies die meta-Stellung der Methylgruppe in dieser Verbindung dadurch, dafs er sie durch Oxydationsmittel in die m-Chinolincarbonsäure überführen konnte (Seite 99).

4. Das vierte *Toluchinolin*, vom Siedepunkt 250°, bildet sich als Nebenprodukt bei der Darstellung des m-Toluchinolins. Da diese Base mit keinem der anderen Toluchinoline identisch ist, so stellt sie die *ana*-Verbindung vor.

Diesen indirekten Beweis suchten Gattermann und Kaiser[2]) noch durch einen direkten zu ergänzen. Sie unterwarfen das p-Chlor-m-Toluidin der Skraup'schen Reaktion. Die so entstehende Chinolinbase mufs das o-Chlor-a-Toluchinolin sein:

---

[1]) Skraup, M. **2**, 153; **3**, 381; **7**, 139.
[2]) Gattermann und Kaiser, B. **18**, 2602, 3245; Lellmann und Alt, A. **237**, 307.

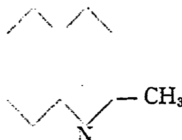


p-Chlor-m-Toluidin. o-Chlor-a-Toluchinolin.

Beim Behandeln dieser letzteren Verbindung mit Jodwasserstoffsäure wird das Chloratom durch Wasserstoff ersetzt und die so entstehende Base scheint sich auch mit dem obigen von Skraup erhaltenen a-Toluchinolin zu identifizieren.

Die folgenden Methylchinoline enthalten die Alkylgruppe im Pyridinring.

5. *Chinaldin* (α-Methylchinolin).



Das Chinaldin findet sich neben dem Chinolin im Steinkohlenteer (Jacobsen und Reimer[1])). Es ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 247°.

Doebner und v. Miller[2]) synthetisierten es 1881 nach einer Methode, die sich an die Skraup'sche Chinolinsynthese (Seite 79) anlehnt, indem sie das Glycerin durch Glycol ersetzten. Sie bemerkten dann aber bald, dafs das Glycol hierbei vorteilhaft durch Acetaldehyd vertreten werden könnte, dafs auch der Zusatz von Nitrobenzol überflüssig wäre, da der zur Reaktion nötige Sauerstoff vom Acetaldehyd geliefert würde; kurz, als beste Darstellungsmethode für Chinaldin erwies es sich ein Gemisch von Anilin, Paraldehyd und konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade zu erwärmen.

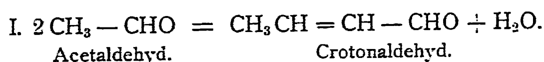
Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht ganz aufgeklärt, wahrscheinlich ist er analog der Skraup'schen Synthese, indem zuerst unter dem wasserentziehenden Einflufs der konzentrierten Salzsäure sich zwei Moleküle Acetaldehyd zum Crotonaldehyd kondensieren; dieser

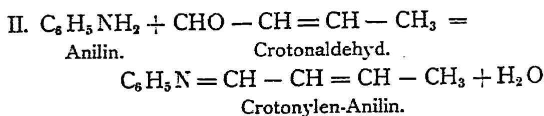
---

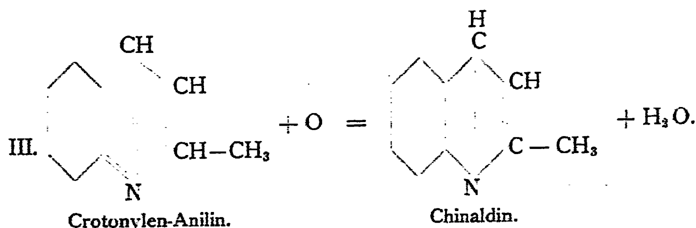
[1]) Jacobsen und Reimer, B. **16**, 1082.

[2]) Doebner und v. Miller, B. **14**, 2812; **15**, 3075; **16**, 2464; **17**, 1698; **18**, 1646; **24**, 1720; **25**, 2072.

verbindet sich dann mit dem Anilin zum Crotonylenanilin, welches unter Abgabe zweier Wasserstoffatome Chinaldin bildet.







Skraup[1]) konnte übrigens auch zum Chinaldin gelangen durch Erhitzen von Anilin, Crotonaldehyd, Nitrobenzol und Schwefelsäure.

Diese Synthese von Doebner und v. Miller ist ebenso wie das Skraup'sche Verfahren allgemein anwendbar; beim Ersatz des Anilins durch andere aromatische Amine oder des Acetaldehyds durch andere Aldehyde oder Ketone läfst sich eine grofse Zahl von Chinolinderivaten darstellen.

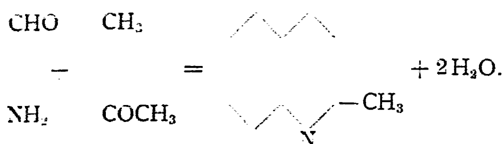
Das Chinaldin ist aufserdem auf verschiedenen synthetischen Wegen dargestellt, von denen wir folgende hervorheben:

1. Durch Erhitzen der Milchsäure mit Anilin und Chlorzink oder mit einem Gemenge von Anilin, Nitrobenzol und Schwefelsäure (Wallach und Wüsten[2]), Pictet und Duparc[3])). Diese Reaktion ist eine Modifikation der Doebner-Miller'schen Synthese, da die Milchsäure hierbei in Aldehyd und Ameisensäure zerfällt.

2. Durch Kondensation des o-Amidobenzaldehyds mit Aceton (Friedländer und Gohring[4])). Diese Chinaldinsynthese unterscheidet sich von der Friedländer'schen Chinolinsynthese nur in dem Ersatz des Aldehyds durch Aceton, d. h. durch den methylierten Aldehyd.

---

[1]) Skraup, B. **15**, 897.
[2]) Wallach und Wüsten, B. **16**, 2007.
[3]) Pictet und Duparc, B. **20**, 3415.
[4]) Friedländer und Gohring, B. **16**, 1833.



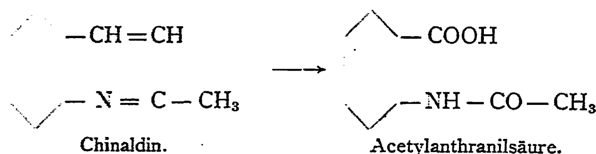
o-Amidobenzaldehyd. Chinaldin.

3. Durch Reduktion des Kondensationsproduktes aus Aceton und o-Nitrobenzaldehyd (Drewsen[1]).

4. Durch Erhitzen von Aethylacetanilid mit Chlorzink auf 250° (Pictet und Bunzl[2]).

5. Durch Behandlung des Chlorchinaldins mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure. Das Chlorchinaldin wird aus Methylketol durch Erhitzen mit Bromoform und Natriumalkoholat erhalten, in analoger Reaktion wie aus Pyrrol Pyridin entsteht (Magnanini[3]).

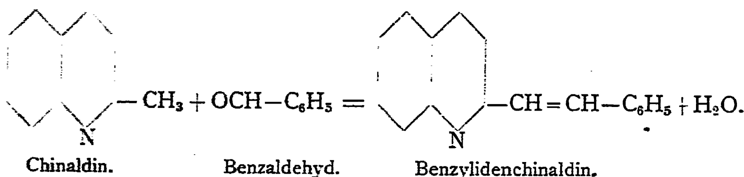
Die Konstitution des Chinaldins wird dadurch bewiesen, dafs es bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat zur Acetylanthranilsäure oxydiert wird.



Chinaldin. Acetylanthranilsäure.

Chromsäure wirkt auf Chinaldin anders ein; es entsteht Chinaldinsäure (α-Chinolincarbonsäure) (Doebner und v. Miller[4]):

Wie alle Pyridinverbindungen, die in der α-Stellung eine Methylgruppe haben, so reagiert auch das Chinaldin leicht mit Aldehyden und Ketonen unter Bildung von ungesättigten Verbindungen (Jacobsen und Reimer[5]), Wallach und Wüsten[6]):

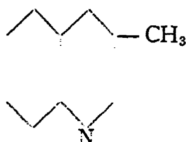


Chinaldin. Benzaldehyd. Benzylidenchinaldin.

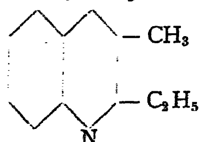
---

[1] Drewsen, B. **16**, 1953.
[2] Pictet und Bunzl, B. **22**, 1847.
[3] Magnanini, B. **20**, 2608; **21**, 1940.
[4] Doebner und v. Miller, B. **15**, 3075; **16**, 2472.
[5] Jacobsen und Reimer, B. **16**, 513, 1082, 1892, 2602, 2942.
[6] Wallach und Wüsten, B. **16**, 2007.

6. *β-Methylchinolin.*



Das β-Methylchinolin wurde 1884 von Kugler nach der Synthese von Doebner und v. Miller [1]) dargestellt. Indem nämlich bei dem Doebner'schen Verfahren der Acetaldehyd durch den Propionaldehyd ersetzt wurde, bildete sich das *β-Methyl-α-Aethylchinolin:*

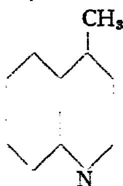


Bei der Oxydation mit Chromsäure wird die Aethylgruppe zuerst angegriffen und in Carboxyl verwandelt. So entsteht eine Säure, deren Kalksalz bei der trockenen Destillation eine Base liefert, welche das β-Methylchinolin vorstellt, denn durch Oxydation geht dieses in die β-Chinolincarbonsäure (Seite 100) über.

Miller und Kinkelin [2]) erhielten dasselbe β-Methylchinolin direkt durch Erhitzen eines Gemenges von Anilin, Propionaldehyd, Formaldehyd (Methylal) mit Salzsäure.

Das β-Methylchinolin krystallisiert in Prismen, die bei 10—14° schmelzen. Sein Siedepunkt ist 250°.

7. *Lepidin* (γ-Methylchinolin).



Diese Base wurde 1855 von Williams aus den Destillationsprodukten des Cinchonins mit Kali isoliert. Im folgenden Jahr zog derselbe Forscher [3]) aus dem Steinkohlenteer eine Base von der gleichen Zusammen-

[1]) Doebner und v. Miller, B. **17**, 1712; **18**, 1640.
[2]) v. Miller und Kinkelin, B. **20**, 1916.
[3]) Williams, J. **1855**, 550; **1856**, 536; **1863**, 431.

setzung, die er mit dem Lepidin für isomer hielt und *Iridolin* benannte. Später wurden dann beide Verbindungen identisch gefunden und als γ-Methylchinolin erkannt.

Das Lepidin ist ferner erhalten worden:

1. Beim Erhitzen des Cinchonins mit Bleioxyd (Hoogewerff und van Dorp[1]).

2. Durch Erhitzen von Cinchen und Dihydrocinchen, Abbauprodukten des Cinchonins, mit Phosphorsäurelösung auf 180° oder Essigsäure auf 200°. (Königs[2]).

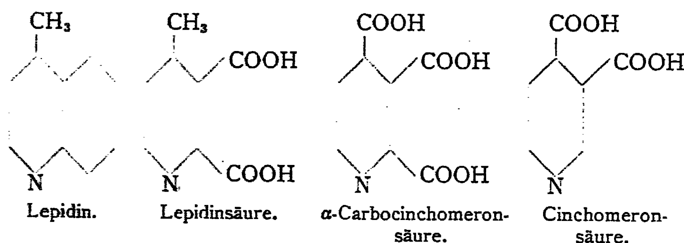
3. Durch Destillation der Tetrahydrocinchoninsäure (Reduktionsprodukt der Cinchoninsäure, (Seite 101), über Zinkstaub (Weidel[3])).

4. Bei der Destillation des α-Oxylepidins — durch Kondensation von Anilin mit Acetessigester entstanden — über Zinkstaub (Knorr[4])).

5. Bei der Kondensation des o-Aminoacetophenons mit Paraldehyd durch Natronlauge (O. Fischer[5])).

6. Durch Kondensation von Anilin, Aceton und Formaldehyd (oder Methylal) mittels Salzsäure (Beyer[6])).

Die Konstitution des Lepidins ist dadurch bestimmt, dafs es bei der Oxydation mit Chromsäure Cinchoninsäure (γ-Chinolincarbonsäure, Seite 101) liefert. Oxydiert man aber das Lepidin mit Kaliumpermanganat, so wird nicht die Methylgruppe zuerst angegriffen, sondern der Benzolring aboxydiert und es entstehen nacheinander die Lepidinsäure (γ-Methylchinolinsäure), die α-Carbocinchomeronsäure und die Cinchomeronsäure (Seite 65 und 60):



Lepidin. Lepidinsäure. α-Carbocinchomeronsäure. Cinchomeronsäure.

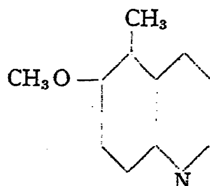
Das Lepidin ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 255°.

---

[1]) Hoogewerff und van Dorp, R. **2**, 1; B. **13**, 1639; **16**, 1381.
[2]) Königs, B. **23**, 2669; **27**, 900, 1501, 2290.
[3]) Weidel, M. **3**, 75.
[4]) Knorr, B. **16**, 2593; A. **236**, 69.
[5]) O. Fischer, J. **1885**, 1013.
[6]) Beyer, J. pr. **32**, 125; **33**, 393.

Ein *Tribromoxylepidin* von unbekannter Konstitution entsteht nach Comstock und Königs [1]) bei der Einwirkung von Brom auf die syrupösen Oxydationsprodukte des Cinchonins und Cinchens.

Das *p-Methoxylepidin*



wurde von Königs [2]) durch Behandlung des Chinins mit Kali und des Cinchens durch Erhitzen mit Phosphorsäure auf 180° erhalten. Es krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Nadeln vom Schmelzpunkt 50—52°.

[1]) Comstock und Königs, B. **17**, 1984.
[2]) Königs, B: **23**, 2669; **27**, 900.

VII. Phenylchinoline.

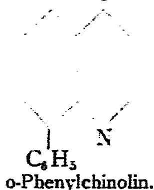


$C_{15}H_{11}N — C_9H_6N(C_6H_5)$.

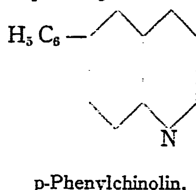
Wie alle Monosubstitutionsderivate des Chinolins in sieben isomeren Formen auftreten können, so sind auch sieben Phenylchinoline theoretisch möglich.

Von diesen sind gegenwärtig fünf bekannt und zwar zwei, deren Phenylgruppe im Benzolring steht und alle drei im Pyridinring phenylierte.

1. 2. Das *o-Phenylchinolin* und das *p-Phenylchinolin*



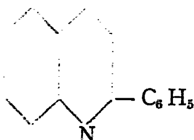
o-Phenylchinolin.



p-Phenylchinolin.

sind nach der Skraup'schen Synthese vom o- respektive p-Aminodiphenyl ausgehend dargestellt worden (La Coste und Sorger[1]). Die o-Verbindung ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 270—276° bei 80 mm, die p-Verbindung krystallisiert in Blättchen vom Schmelzpunkt 110—111° und siedet bei normalem Luftdruck über 360°.

3. Das *α-Phenylchinolin*



ist auf mehrere den Chinaldinsynthesen analoge Methoden erhalten:

Kondensation des Anilins mit Zimmtaldehyd und Nitrobenzol durch Schwefelsäure (Grimaux[2]) oder durch Salzsäure (Doebner und v. Miller[3]).

---

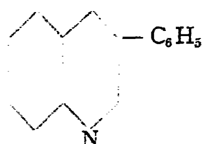
[1]) La Coste und Sorger, B. **15**, 562; A. **230**, 1.
[2]) Grimaux, C. r. **96**, 584.
[3]) Doebner und v. Miller, B. **16**, 1664; **19**, 1194.

Kondensation des Acetophenons mit o-Aminobenzaldehyd (Friedländer und Gohring [1]) oder mit Formanilid (Pictet und Barbier) [2]).

Reduktion des o-Nitrobenzylidenacetophenons mit Salzsäure und Zinnchlorür (Goldschmidt) [3]).

Es krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 84°. Durch Oxydation geht es in die Benzoylanthranilsäure (Seite 90) über.

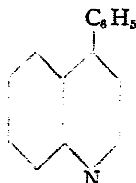
4. Das *β-Phenylchinolin*



bildet sich bei der Kondensation des o-Aminobenzaldehyds mit Phenylacetaldehyd durch Natronlauge.

Es bildet ein Öl, das noch wenig untersucht ist (Friedländer und Gohring [1])).

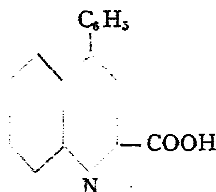
5. Das *γ-Phenylchinolin*



interessiert uns von allen seinen Isomeren am meisten, da es von Königs als Muttersubstanz der Chinaalkaloïde erkannt ist.

Auch nähert sich seine physiologische Wirkung in der That der des Chinins (Tappeiner [4])). Es bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 61—62°.

Das γ-Phenylchinolin wird durch Erhitzen der γ-Phenylchinaldinsäure



[1]) Friedländer und Gohring, B. **16**, 1833.
[2]) Pictet und Barbier, Bl. [3], **13**, 26.
[3]) Goldschmidt, B. **28**, 986.

über ihren Schmelzpunkt (171°) unter Abspaltung der Carboxylgruppe erhalten.

Zu der *γ-Phenylchinaldinsäure* gelangt man durch Oxydation des *γ-Phenylchinaldins*

C_6H_5

$-CH_3$

N

und dieses letztere kann leicht nach verschiedenen Methoden erhalten werden, die der Chinaldinsynthese nachgebildet sind:

1. Durch die kondensierende Einwirkung alkoholischen Kalis auf ein Gemenge von o-Aminobenzophenon und Aceton (Königs und Geigy[1]).

$$\begin{matrix} C_6H_5 & & & & C_6H_5 & \\ -CO & & CH_3 & & -C=CH & \\ & + & & = & & + 2\,H_2O \\ -NH_2 & & CO-CH_3 & & -N=C-CH_3 & \end{matrix}$$

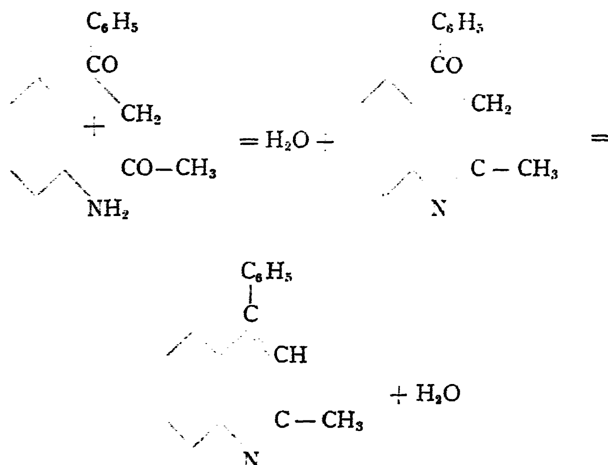
2. Durch Kondensation von Anilin mit Acetophenon und Paraldehyd mittels Salzsäure (Beyer[2]).

$$\begin{matrix} C_6H_5 & & C_6H_5 & \\ | & & | & \\ CO & & C & \\ CH_3 & & CH & \\ & + O = & & + 3\,H_2O \\ COH-CH_3 & & C-CH_3 & \\ NH_2 & & N & \end{matrix}$$

3. Aus dem Benzoylacetonanilid durch Schwefelsäureeinwirkung (Beyer[3]).

---

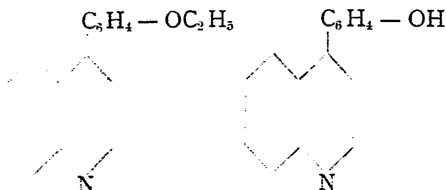
[1]) Königs und Geigy, B. **18**, 2400.
[2]) Beyer, J. pr. **33**, 393.
[3]) Beyer, B. **20**, 1767.



Das Phenylchinaldin krystallisiert in tafelförmigen Krystallen, die bei 100° schmelzen. Durch Chromsäureeinwirkung wird es, wie erwähnt, zur γ-Phenylchinaldinsäure (γ-Phenylchinolin-α-carbonsäure) oxydiert.

Oxyphenylchinoline oder Chinolinphenole. — Im Jahre 1893 erhielt Königs[1]) bei der trockenen Destillation des Silbersalzes der Aethylbromapocinchensäure (einem Zersetzungsprodukt des Cinchonins) eine Verbindung von der Formel $C_{17}H_{15}NO$ (Schmelzpunkt 80—81°), die sich durch ihr Verhalten als Aethyläther eines Phenols charakterisierte. Beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure zersetzte sie sich nämlich in Aethylbromid und einen Körper $C_{15}H_{11}NO$ (Schmelzpunkt 208°), der alle Eigenschaften eines Phenols besafs. Bei der Oxydation entstand aus diesem die Cinchoninsäure (γ-Chinolincarbonsäure). Aus diesen Beobachtungen folgt, dafs die eine der in Frage stehenden Verbindungen das Aethoxylderivat der anderen war, und diese letztere eine Hydroxylverbindung des γ-Phenylchinolins sein mufste, ferner, dafs beide substituierenden Gruppen in dem Phenylradikal und nicht im Chinolinring standen. Königs legte ihnen daher folgende Formeln bei und bezeichnete sie als *γ-Chinolinphenetol* und *γ-Chinolinphenol* (oder γ-Phenolchinolin.

[1]) Königs, B. **26**, 713.

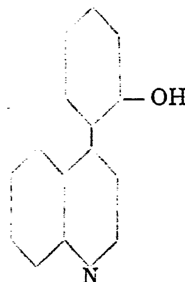


Die Konstitution dieser beiden Verbindungen war lange Zeit nicht bekannt, denn jeder der obigen Formeln entsprechen drei Isomere, je nach der Stellung der OC_2H_5 respektive OH-Gruppe zum γ-Kohlenstoffatom des Chinolins.

In der That erhielten Königs und Nef ein Gemisch dieser drei Isomeren, als sie das Phenolchinolin vom Phenylchinolin ausgehend — durch Einführung einer Nitrogruppe und darauffolgendem Ersatz derselben durch Hydroxyl — synthetisieren wollten. Das eine dieser Isomereren zeigte sich auch identisch mit dem aus dem Cinchonin stammenden Phenolchinolin; aber diese Synthese, welche wohl die Richtigkeit der bisherigen Resultate bestätigte, trug nichts neues über die Stellung der Hydroxylgruppe bei.

Diese Frage wurde indes sehr bald darauf durch eine Synthese des Phenolchinolins gelöst, welche Besthorn und Jaeglé[1]) durchführten, indem sie von Verbindungen ausgingen, in denen die Stellungen der Hydroxylgruppen schon fest bestimmt waren. Sie ersetzten nämlich in der Beyer'schen Synthese (Seite 96, Nr. 3) das Benzoylaceton durch das ortho-, meta- und para-Oxybenzoylaceton. Hierbei zeigte sich nun, dass das mit dem o-Oxybenzoylaceton dargestellte Phenolchinolin mit dem Zersetzungsprodukt des Cinchonins identisch war, während die meta und para Isomeren die beiden anderen Phenolchinoline lieferten, die Königs durch Einführung einer Hydroxylgruppe in das Phenylchinolin erhalten hatte.

Das aus dem Cinchonin stammende Phenolchinolin hat demnach folgende Konstitution:



[1]) Besthorn und Jaeglé, B. 27, 907, 3035; 28, Ref. 400.

VIII. Chinolinmonocarbonsäuren.



$C_{10}H_7NO_2 - C_9H_6N(COOH)$.

Die sieben theoretisch möglichen Chinolinmonocarbonsäuren sind bekannt.

Diejenigen Säuren, welche die Carboxylgruppe im Benzolring haben, nennt man *Chinolinbenzcarbonsäuren.* Drei von diesen letzteren sind durch Behandlung der drei Amidobenzoësäuren mit Glycerin und Schwefelsäure dargestellt (Schlosser und Skraup)[1]). Ferner sind sie erhalten aus den drei Amidobenzolsulfosäuren durch Überführung derselben in die Chinolinsulfosäuren, darauffolgender Destillation dieser mit Cyankalium und Verseifung der so gebildeten Cyanchinoline (Bedall und O. Fischer[2]), O. Fischer und Willmack[3]), O. Fischer und Körner[4]), La Coste[5])).

1. Die *o-Chinolincarbonsäure* bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 187°.

2. Die *m-Chinolincarbonsäure* tritt ebenfalls in Nadeln auf, die bei 248—249° schmelzen. Sie ist von Skraup und Brunner[6]) durch Oxydation des m-Toluchinolins mit Chromsäure dargestellt. Sie bildet sich auch durch Oxydation des β-Dichinolylins $(C_9H_6N)_2$ (Fischer und von Loo[7])).

3. Die *p-Chinolincarbonsäure* krystallisiert in Blättchen und schmilzt bei 291—292°.

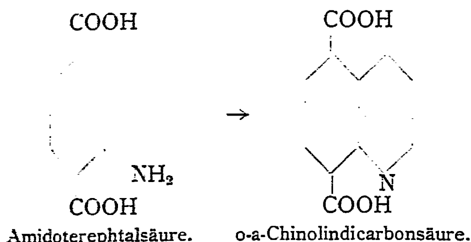
4. Die *ana-Chinolincarbonsäure* bildet ein Pulver vom Schmelzpunkt 357°. Sie wird aus der m-Amidobenzoësäure und aus der m-Anilinsulfosäure dargestellt. Nach dieser Darstellungsweise kann die Carboxylgruppe entweder in der meta- oder in der ana-Stellung stehen. Diese Frage ist in geistreicher Weise von Skraup und Brunner folgendermafsen gelöst:

Die Amidoterephtalsäure bildet mit Glycerin und Schwefelsäure

---

1) Schlosser und Skraup, M. **2**, 519.
2) Bedall und O. Fischer, B. **14**, 2574; **15**, 683.
3) O. Fischer und Willmack, B. **17**, 440.
4) O. Fischer und Körner, B. **17**, 765.
5) La Coste, B. **15**, 196.
6) Skraup und Brunner, M. **7**, 139.
7) Fischer und van Loo, B. **17**, 1899; **19**, 2471.

behandelt eine Chinolindicarbonsäure, welche die ortho-ana-Verbindung sein mufs:

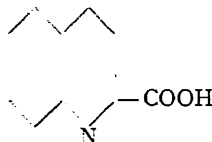


Amidoterephtalsäure. o-a-Chinolindicarbonsäure.

Nun geht diese Säure bei 270° unter Kohlensäureabspaltung in zwei Chinolinmonocarbonsäuren über, in die ortho-Säure und in diejenige Säure, die mittels der m-Amidobenzoësäure erhalten wird. Diese letztere mufs daher die ana-Chinolincarbonsäure sein.

Die drei folgenden Chinolinmonocarbonsäuren enthalten die Carboxylgruppe im Pyridinring.

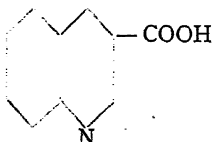
5. *Chinaldinsäure* (α-Chinolincarbonsäure):



Döbner und v. Miller [1]) erhielten die Chinaldinsäure durch Oxydation des Chinaldins (Seite 88) mittels Chromsäure, welche Bildungsweise die Stellung des Carboxyls bestimmt. Die Chinaldinsäure entsteht auch durch Oxydation des α-Aethylchinolins (Reher [2])).

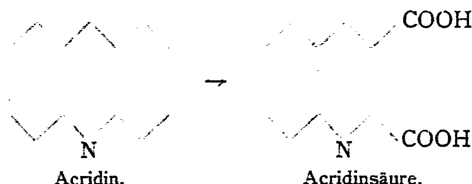
Sie krystallisiert mit zwei Molekülen Wasser in Nadeln, die bei 156° schmelzen und sich bei höherer Temperatur in Chinolin und Kohlensäure zersetzen. Mit Kaliumpermanganat oxydiert, entsteht aus der Chinaldinsäure die Carboisocinchomeronsäure (Seite 66).

6. *β-Chinolincarbonsäure.*



[1]) Doebner und v. Miller, B. **16**, 2472; **24**, 1900.
[2]) Reher, B. **19**, 2995.

Graebe und Caro[1]) erhielten 1880 durch Oxydation des Acridins mit Kaliumpermanganat eine Dicarbonsäure des Chinolins, die *Acridinsäure:*

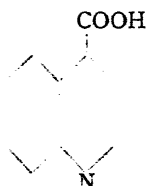


Acridin. Acridinsäure.

Erhitzt man nun diese auf 120—130°, so verliert sie ein Molekül Kohlensäure und bildet eine einbasische Säure vom Schmelzpunkt 273°, welche die α- oder die β-Chinolinmonocarbonsäure sein mufs. Da wir nun oben die Chinaldinsäure als α-Verbindung erkannt haben, so mufs die von Graebe und Caro aufgefundene Säure die β-Chinolincarbonsäure sein

Diese bildet sich ferner auch durch Oxydation des β-Methylchinolins (Döbner und v. Miller[2])) und des β-Aethylchinolins (Riedel[3])) mittels Chromsäure. Mit Kaliumpermanganat behandelt, entsteht aus der β-Chinolincarbonsäure die Carbodinikotinsäure (Seite 68).

7. *Cinchoninsäure* (γ-Chinolincarbonsäure).



Die Cinchoninsäure wurde 1870 von Caventou und Willm[4]) in den Oxydationsprodukten des Cinchonins mit Kaliumpermanganat aufgefunden. Weidel[5]) und Königs[6]) erhielten sie ebenfalls durch Behandlung desselben Alkaloïds mit Salpetersäure oder Chromsäure.

Sie entsteht auch bei der Oxydation mehrerer anderer China-

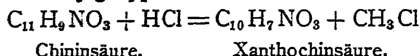
[1]) Graebe und Caro, B. **13**, 100.
[2]) Doebner und v. Miller, B. **18**, 1640.
[3]) Riedel, B. **16**, 1609.
[4]) Caventou und Willm, A. Supl. **7**, 247.
[5]) Weidel, A. **173**, 76.
[6]) Königs, B. **12**, 97.

alkaloïde[1]), ebenso bei der des Lepidins (Weidel[2]), Hoogewerff und van Dorp[3]) und des γ-Aethylchinolins (Reher[4])).

Die Cinchoninsäure krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Nadeln oder mit zwei in Prismen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 252 bis 254°. Mit Kalk erhitzt bildet sie Chinolin; Kaliumpermanganat wandelt sie in α-Carbocinchomeronsäure um (Seite 65) und Salpetersäure in Cinchomeronsäure (Seite 60).

Was die Stellung der Carboxylgruppe in der Cinchoninsäure betrifft, so mufs dieselbe in der γ-Stellung stehen, da die anderen Stellungen schon von den besprochenen sechs Chinolinmonocarbonsäuren eingenommen sind.

Ein Derivat der γ-Chinolincarbonsäure erhielt Skraup[5]) 1879 bei der Oxydation des Chinins mit Chromsäure. Hierbei bildet sich eine einbasische Säure von der Formel $C_{11}H_9NO_3$, die er *Chininsäure* nannte. Sie krystallisiert in Prismen, die bei 280° unter Zersetzung schmelzen. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 220—230° geht die Chininsäure unter Abspaltung einer Methylgruppe in die *Xanthochinsäure* über.



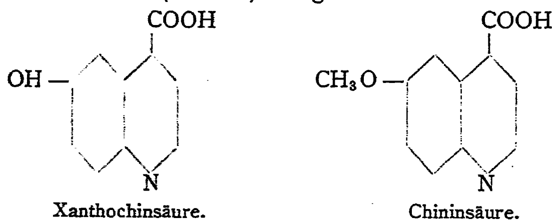
$$C_{11}H_9NO_3 + HCl = C_{10}H_7NO_3 + CH_3Cl$$

Chininsäure. Xanthochinsäure.

Diese letztere schmilzt bei 310° unter Zersetzung und Abgabe einer Carboxylgruppe und es entsteht eine Verbindung C_9H_7NO, die sich mit dem p-Oxychinolin identifiziert (Seite 85).

Die Xanthochinsäure ist demnach das Carboxylderivat des p-Oxychinolins und die Chininsäure das des p-Methoxychinolins.

Die Stellung der Carboxylgruppe ergiebt sich bei diesen beiden Säuren daraus, dafs die Chininsäure durch Kaliumpermanganat in die α-Carbocinchomeronsäure (Seite 36) übergeführt wird:



Xanthochinsäure. Chininsäure.

[1]) Skraup, B. **12**, 230; M. **10**, 220. — Forst und Böhringer, B. **14**, 436; **15**, 519. — Königs, B. **17**, 1984; **26**, 713; **27**, 900. — Claus und Weller, B. **14**, 1921. — Freund und Rosenstein, A. **277**, 277. — Schniderschitsch, M. **10**, 51. — Strache, M. **10**, 642.

[2]) Weidel, M. **3**, 79.

[3]) Hoogewerff und van Dorp, R. **2**, 1.

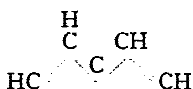
[4]) Reher, B. **19**, 2995.

[5]) Skraup, M. **2**, 589; **4**, 695; B. **12**, 1106; **16**, 2684.

IX. Isochinolin.

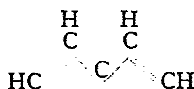
Das Isochinolin C_9H_7N wurde 1885 von Hoogewerff und van Dorp[1] im Steinkohlenteer aufgefunden, wo es sich in geringer Menge neben dem isomeren Chinolin befindet. Von diesem wird es durch die Schwerlöslichkeit seines Sulfats getrennt.

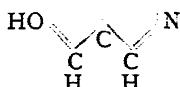
Es stellt eine farblose Flüssigkeit (Siedepunkt 239°) von chinolinartigem Geruch dar, wie es überhaupt dem Chinolin ungemein ähnlich ist. Es unterscheidet sich von diesem besonders durch seinen höheren Schmelzpunkt, der bei + 22° liegt; im festen Zustand bildet es tafelförmige, gut krystallisierte weiſse Krystalle. Das Isochinolin ist wie das Chinolin aus der Verknüpfung eines Pyridinringes mit einem Benzolring entstanden, aber während beim Chinolin der Benzolring in die $\alpha\beta$-Kohlenstoffatome des Pyridins eingreift, verknüpft es sich beim Isochinolin mit den $\beta\gamma$-Kohlenstoffatomen:





Chinolin.





Isochinolin.

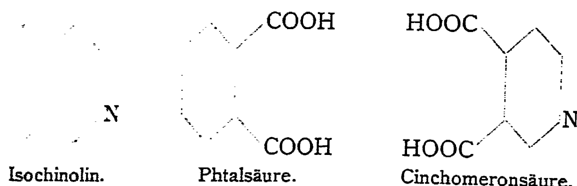
Man kann also das Isochinolin als ein Naphtalin ansehen, in dem eine der in β-Stellung befindlichen CH-Gruppen durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wie es in der That auch gelungen ist, das Naphtalin in Isochinolin überzuführen (Bamberger und Lodter[2]).

Das Isochinolin hat für uns erhöhte Bedeutung gewonnen, seitdem es nachgewiesen ist, dass mehrere wichtige Alkaloïde, wie das Papaverin, Narkotin, Hydrastin sich vom Isochinolin ableiten.

---

[1] Hoogewerff und van Dorp, R. **4**, 125; **5**, 305.
[2] Bamberger und Lodter, B. **26**, 1833.

Die Konstitution des Isochinolins folgt aus seinem charakteristisch Verhalten bei der Oxydation. In alkalischer Lösung mit Kaliump manganat oxydiert, bildet sich nämlich ein Gemenge von Phtalsäure u Cinchomeronsäure (Hoogewerff und van Dorp[1])):

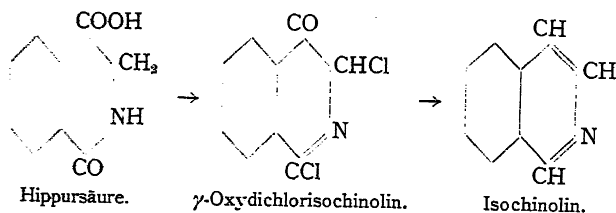


Isochinolin. Phtalsäure. Cinchomeronsäure.

Es werden also hierbei, abweichend von dem Verhalten d Chinolins, beide Ringe, der Benzolring, wie der Pyridinring gleichzeit angegriffen. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat in neutral Lösung bleibt der Benzolkern ganz intakt und es entsteht Phtalimi (Goldschmiedt[2])).

Die für das Isochinolin angegebene Konstitutionsformel findet ihr weitere Bestätigung durch die verschiedenen Synthesen der Base.

1. Im Jahre 1886 erhielt zuerst Rügheimer[3]) diese Base, allerding nur in sehr geringer Menge. Durch Einwirkung von Phosphorpenta chlorid auf Hippursäure entsteht ein Chlorierungsprodukt, das Oxy dichlorisochinolin, welches weiterhin mit Jodwasserstoffsäure reduzier in Isochinolin übergeht:

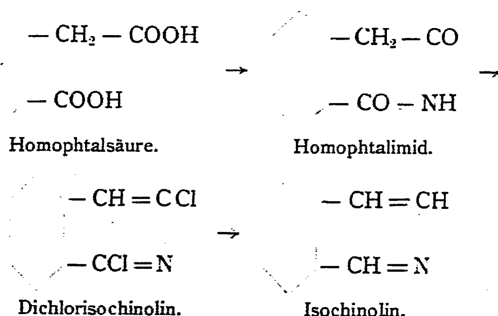


Hippursäure. γ-Oxydichlorisochinolin. Isochinolin.

2. Im selben Jahre gelang es dann Gabriel[4]), ein recht ergiebiges Darstellungsverfahren für das Isochinolin zu finden; Homophtalimid — durch Destillation des homophtalsauren Ammoniaks erhalten — bildet bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid Dichlorisochinolin, aus dem dann mittels Jodwasserstoffsäure Isochinolin entsteht.

---

[1]) Hoogewerff und van Dorp, R. 4, 285.
[2]) Goldschmiedt, M. 9, 675.
[3]) Rügheimer, B. 19, 1169; 21, 3321.
[4]) Gabriel, B. 19, 1655, 2355.

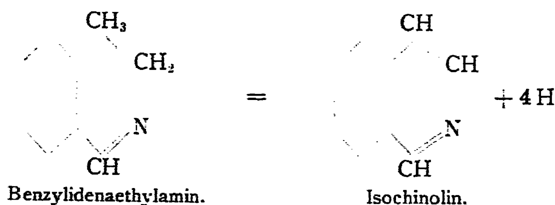


Homophtalsäure. Homophtalimid.

Dichlorisochinolin. Isochinolin.

Homophtalimid wird auch schon durch Destillation über Zinkstaub in Isochinolin übergeführt (Le Blanc[1]).

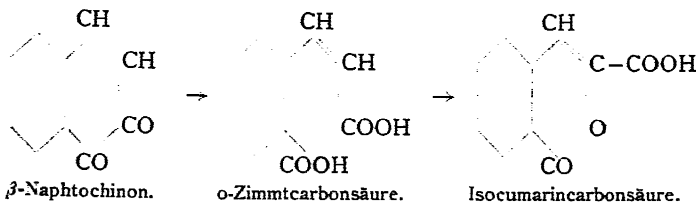
3. Pictet und Popovici[2]) stellten im Jahre 1892 das Isochinolin direkt dar, indem sie Benzylidenaethylamin durch ein rotglühendes Rohr leiteten:



Benzylidenaethylamin. Isochinolin.

4. Eine interessante Bildungsweise des Isochinolins vom Naphtalin ausgehend, wurde im selben Jahre von Bamberger & Kitschelt[3]) und von Zincke[4]) fast gleichzeitig aufgefunden.

Das β-Naphtochinon erfährt bei der Behandlung mit unterchloriger Säure eine Ringspaltung und setzt sich in folgender Weise in Isocumarincarbonsäure um:

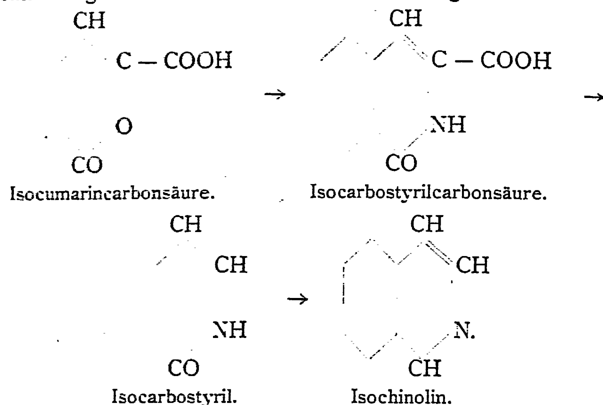


β-Naphtochinon. o-Zimmtcarbonsäure. Isocumarincarbonsäure.

---

[1]) Le Blanc, B. **21**, 2299.
[2]) Pictet und Popovici, B. **25**, 733.
[3]) Bamberger und Kitschelt, B. **25**, 133, 868, 1138.
[4]) Zincke, B. **25**, 399, 1168, 1493.

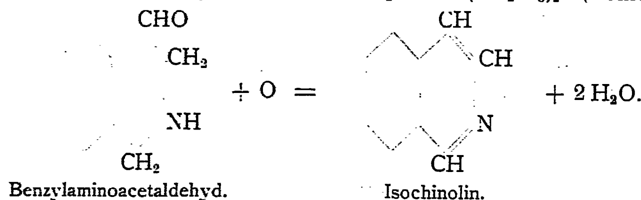
Die Isocumarinsäure enthält nun einen Pyronring (Seite 18) und tau demgemäfs ihren Sauerstoff leicht gegen die NH-Gruppe aus, u Bildung der Isocarbostyrilcarbonsäure. Diese giebt beim Erhitzen Carboxylgruppe ab, es entsteht das Isocarbostyril, das seinerseits der Behandlung mit Zinkstaub in Isochinolin übergeht.



Isocumarincarbonsäure. Isocarbostyrilcarbonsäure.

Isocarbostyril. Isochinolin.

5. Das Isochinolin entsteht ferner durch Einwirkung konzentrier Schwefelsäure auf Benzylaminoacetaldehyd (E. Fischer[1])) oder auf Ben lidenaminoacetal $C_6H_5 - CH = N - CH_2 - CH (OC_2H_5)_2$ (Pomeranz



Benzylaminoacetaldehyd. Isochinolin.

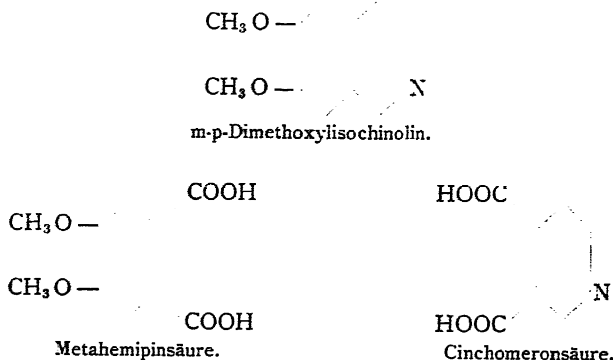
6. Aus den beiden stereoisomeren Modifikationen des Zimmtaldoxi $C_6H_5 - CH = CH - CH = NOH$ durch Einwirkung des wasserentziehend Phosphorsäureanhydrids (Bamberger und Goldschmidt[3])). Hierbei mu eine intramolekulare Umlagerung wie bei der Beckmann'schen Reakti angenommen werden.

Substitutionsprodukte des Isochinolins. — Von den zahlreich Substitutionsprodukten des Isochinolins erwähnen wir hier nur diejenige die aus den natürlichen Alkaloïden als Abbauprodukte erhalten werde

---

[1]) E. Fischer, B. **26**, 764.
[2]) Pomeranz, M. **14**, 116; **15**, 299.
[3]) Bamberger und Goldschmidt, B. **27**, 1954, 2795.

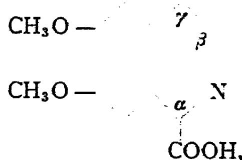
1. Das *m-p-Dimethoxylisochinolin* entsteht bei der Kalischmelze des Papaverins (Goldschmiedt[1]). Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht aus diesem ein Gemisch von Metahemipinsäure und Cinchomeronsäure (Seite 60).



m-p-Dimethoxylisochinolin.

Metahemipinsäure. Cinchomeronsäure.

2. Ein Carboxylderivat obiger Base bildet sich bei der Oxydation des Papaverins mit Kaliumpermanganat (Goldschmiedt[2]); es ist die *m-p-Dimethoxylisochinolin α-carbonsäure:*

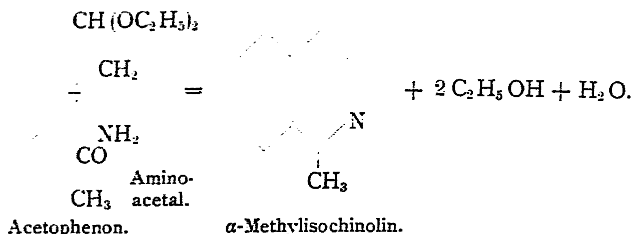


denn bei weiterer Oxydation wird diese in die Metahemipinsäure und α-Carbocinchomeronsäure gespalten.

3. Das *α-Methylisochinolin* erhielt Pomeranz[3]) durch Kondensation eines Gemisches von Aminoacetal und Acetophenon mittels Schwefelsäure nach folgender Gleichung:

---

[1]) Goldschmiedt, M. **7**, 485; **9**, 327.
[2]) Goldschmiedt, M. **6**, 954; **8**, 510.
[3]) Pomeranz, M. **15**, 299; **18**, 1.

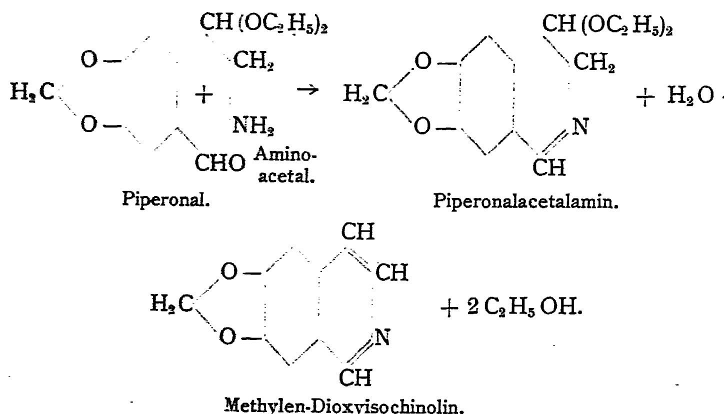


Acetophenon. α-Methylisochinolin.

Mit diesem Methylisochinolin ist vielleicht trotz einiger Unterschie in den Salzen eine Base identisch, die Krauss[1]) bei der Zinksta destillation des Papaverolins, eines Zersetzungsproduktes des Papaveri auffand.

4. Eine für unsere Betrachtung sehr wichtige Synthese eines I chinolinderivates rührt von Fritsch[2]) her. Dieser synthetisierte c *Methylen-Dioxyisochinolin,* das zu dem Alkaloïd *Hydrastin* in nächster E ziehung steht.

Es bildet sich durch Einwirkung des Piperonals (Seite 138) a Aminoacetal unter der kondensierenden Einwirkung von 76 prozentig Schwefelsäure:

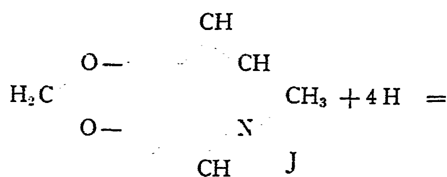


Piperonal. Piperonalacetalamin.

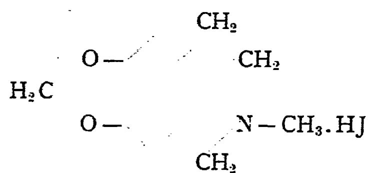
Methylen-Dioxyisochinolin.

Bei der Reduktion des Jodmethylats dieser letzteren Base mittel Zinn und Salzsäure entsteht das *Methylendioxymethyltetrahydroisochinolin* welches sich mit dem Hydrohydrastinin (siehe dort) identisch erwies.

[1]) Krauss, M. **11**, 350.
[2]) Fritsch, A. **286**, 1.



Jodmethylat des Methylendioxyisochinolins.



Jodwasserstoffsaures Hydrohydrastinin.

Zweiter Teil.

Die natürlichen Alkaloïde.

Vorkommen und allgemeine Eigenschaften der natür lichen Alkaloïde.

Die Alkaloïde finden sich im ganzen Pflanzenreich verbreitet, b den Kryptogamen wie Phanerogamen, bei den Monokotyledonen w Dikotyledonen und in fast allen Pflanzenfamilien.

Einige Familien zeigen einen besonderen Reichtum an Alkaloïde wie die Rubiaceen, Apocynaceen, Solanaceen, Papaveraceen und Leg minosen. Andererseits hat man in einigen wichtigeren Familien bish keine Alkaloïde nachweisen können, wie bei den Labiaten, Rosaceen ur Orchideen, die dagegen in gröfserer Menge aromatisch riechende Stof hervorzubringen vermögen. Die in ein und derselben Pflanze vorkomme den Alkaloïde sind auch in chemischer Beziehung auf das Engste mit ei ander verknüpft und es besteht ein intimer Zusammenhang zwische der botanischen Charakteristik, auf der die Einteilung des Pflanze systems beruht und der chemischen Systematik, welche die Alkaloïc in bestimmte Klassen einordnet. Gerade dieser Teil der naturwisse schaftlichen Forschung wird uns noch vieles Interessante ergeben, wen erst eine noch gröfsere Zahl von Alkaloïden in ihrer Molekularstrukt genau erkannt sein wird. Ein und dasselbe Alkaloïd trifft man fast ni in verschiedenen Pflanzenfamilien an, oft ist ein solches direkt charakt ristisch für eine bestimmte Familie, ja sogar für eine Gattung.

Es giebt allerdings eine kleine Zahl schwacher Pflanzenbasen, di ohne besondere physiologische Wirkung, unterschiedslos in Pflanze angetroffen werden, die in keinerlei botanischer Beziehung zu einande

stehen. Diese Basen können nach ihrer chemischen Konstitution in drei verschiedene Gruppen eingeteilt werden, deren Hauptvertreter das Xanthin, das Cholin und das Asparagin sind. Sie unterscheiden sich aber von den übrigen Alkaloïden dadurch, dafs sie keine *Assimilationsprodukte* des Pflanzenorganismus vorstellen, sondern gerade umgekehrt *Zersetzungsprodukte* komplizierterer Verbindungen. So entstehen das Asparagin, Leucin, Glutamin und Tyrosin ohne Zweifel durch Zersetzung der Albumine; das Xanthin, Hypoxanthin, Adenin können als Spaltungsprodukte der Nucleïne betrachtet werden; schliefslich scheint es auch sehr wahrscheinlich, dafs eine ähnliche Beziehung das Cholin und das Betaïn mit den Lecithinen verbindet, vielleicht auch mit dem Chlorophyll.

Wie schon erwähnt zeigen diejenigen Alkaloïde, die sich in derselben Pflanze vorfinden, auch in chemischer Beziehung eine nahe Zusammengehörigkeit, oft bilden diese Verbindungen eine homologe Reihe, manchmal sind sie auch isomer oder sogar stereoisomer mit einander. In anderen Fällen besteht der ganze Unterschied zwischen solchen Verbindungen blos in einem verschiedenen Verhältnis des in ihnen enthaltenen Wasserstoffs oder Sauerstoffs, so dafs sie sich durch Reduktion respektive Oxydation in einander überführen lassen.

Einen weiteren Beweis für die *chemische* Zusammengehörigkeit solcher *botanisch* nahestehender Alkaloïde bilden auch die gleichen Zersetzungsprodukte, in die sie zerfallen.

Die Alkaloïde finden sich selten im freien Zustande in der Pflanze vor, sondern meistens als Salze in Verbindung mit solchen Säuren, die man gewöhnlich im Pflanzenreich antrifft, wie die Apfelsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Gerbsäure etc. Einige Alkaloïde sind allerdings auch an ganz spezielle Säuren gebunden, wie die Chinaalkaloïde an die Chinasäure, die Opiumalkaloïde an die Mekonsäure, das Aconitin an die Aconitsäure, das Veratrin an die Veratrumsäure und das Chelidonin an die Chelidonsäure.

In ihrem allgemeinen Verhalten zeigen die Alkaloïde vor allem eine ausgesprochene physiologische Wirksamkeit. Dagegen fehlt ihnen vollständig die tinktorielle Kraft, die doch die Glieder der aromatischen Reihe in so hohem Mafse auszeichnet. Die freien Alkaloide, wie ihre einfachen Salze sind fast alle im reinen Zustand farblos, nur einige wenige besitzen eine ausgesprochene Farbe, wie das Berberin, Sinapin Harmalin (gelb) und das Sanguinarin (rot). Fluorescenzerscheinungen zeigt aufser einigen anderen Alkaloïden besonders das Chinin.

Die Lösungen der freien Alkaloïde oder ihrer Salze schmecken meistens bitter oder scharf und brennend. Die meisten Alkaloïde rea-

gieren gegen Lakmuspapier basisch; bei einigen ist allerdings diese basische Charakter durch den Eintritt saurer Gruppen, wie der Carboxy und Hydroxyl-Gruppen ganz oder teilweise verdeckt, manchmal übe wiegt sogar der saure Charakter und die Substanz kann dann blaue Lakmuspapier schwach röten (Arekaïdin, Citrazinsäure S. 21.)

Die meisten vegetabilischen Basen sind feste und krystallisiert Verbindungen, einige sind amorpher Struktur; eine kleinere Zahl is bei gewöhnlicher Temperatur flüssig. Die festen Alkaloïde zeigen ir allgemeinen einen bestimmten Schmelzpunkt, aber sie zersetzen sic beim weiteren Erhitzen; einige lassen sich allerdings unzersetzt su blimieren, wie sich auch alle flüssigen Alkaloïde ohne Zersetzung desti lieren lassen.

In ihren Löslichkeitsverhältnissen zeigen die Alkaloïde die gröfst Mannigfaltigkeit. Im allgemeinen sind sie in Alkohol löslich, etwa weniger in Aether, Chloroform und Benzol, noch geringer in Ligroin.

Fast alle vegetabilischen Basen besitzen optisches Drehungsvermögen Indessen kennt man auch eine kleinere Zahl, die ohne Einwirkung au das polarisierte Licht sind. Von diesen letzteren verdanken die einer ihre optische Inaktivität dem Strukturbau ihres Moleküls, das kein assym metrisches Kohlenstoffatom enthält (Piperin, Papaverin, Narceïn etc.) die anderen wie das Atropin, Lupanin werden als racemische Ver bindungen angesehen und konnten auch demgemäfs in ihre optisch aktiven Formen übergeführt werden.

Chemische Reaktionen der natürlichen Alkaloïde.

Die Untersuchungen, welche die Konstitutionserschliefsung irgend einer chemischen Verbindung bezwecken, müssen *erstens* die chemische Natur der in Frage stehenden Substanz klarlegen durch die Funktionsbestimmung eines jeden Atoms im Molekül; und *zweitens* diese Substanz in einfacher zusammengesetzte Körper abbauen, deren Konstitution schon bekannt ist. Dieses doppelte Ziel kann auch bei den vegetabilischen Alkaloïden auf die verschiedenste Weise erreicht werden; indessen giebt es bei diesen Basen bestimmte Forschungsmethoden, gewisse charakterische Reaktionen, welche hierbei besonders gute Dienste geleistet haben. Wir wollen deshalb diese allgemeinen Methoden erst kurz besprechen, bevor wir auf die Resultate näher eingehen, die für jedes Alkaloïd im speziellen erhalten sind.

Stickstoff. — Alle Alkaloïde enthalten Stickstoff und zwar meistens ein oder zwei Atome, selten mehr.

Eine gewisse Zahl von vegetabilischen Basen, deren Molekül mehrere Atome Stickstoff enthält, sind nichtsdestoweniger einsäurige Basen, d. h. sie können sich nur mit einem Molekül einer einbasischen Säure verbinden, wie sich aus dem Studium ihrer Salze ergiebt.

Die allgemeinen Reaktionen der organischen Basen mit den Jodalkylen, Säureanhydriden, mit salpetriger Säure etc. zeigen auch bei den Alkaloïden leicht an, zu welchem Typus eine Base gehört.

Primäre Basen sind bisher nur in der Asparagin Gruppe und beim Adenin, einem Xanthinderivat beobachtet worden.

Sekundäre Basen sind auch nur in sehr geringer Anzahl bekannt (Coniin, Conhydrin, Chrysanthemin, Carpaïn, Guvacin, Ephedrin und Pseudo-Ephedrin).

Die bei weitem gröſste Zahl der Alkaloïde sind tertiäre Basen.

Bei einigen endlich tritt der Stickstoff als fünfwertiges Element auf, und reihen sich diese Verbindungen entweder in die Klasse der Betaïne (Betaïn, Trigonellin) oder der Ammoniumhydrate (Cholin) ein.

Das Stickstoffatom sitzt im Molekül der Alkaloïde sehr fest und läſst sich nur schwer durch einfache Reaktionen bei niedriger Temperatur entfernen.

Anders ist es bei den primären Basen, wo sich durch Einwirkung von salpetriger Säure der Stickstoff im elementaren Zustand abspaltet und die entsprechenden Hydroxylverbindungen entstehen. Hier wollen wir auch noch, als Beispiel der leichten Abspaltbarkeit des Stickstoffs, erwähnen, daſs gewisse Alkaloïde vom Typus des Ammoniums (Cholin, Pilocarpin) schon durch Kochen mit Wasser in Hydroxylverbindungen (Glycol, Pyridinmilchsäure) und Trimethylamin gespalten werden.

Aber die eben hier angeführten Fälle sind Ausnahmen und beziehen sich nur auf Alkaloïde von ganz bestimmter Struktur. Allgemein sind die vegetabilischen Basen gerade durch die Festigkeit ausgezeichnet, mit der das Stickstoffatom an dem übrigen Molekularkomplex gebunden ist. Das findet seine Erklärung darin, daſs die Stickstoffatome in den Alkaloïden nicht in einer offenen Kette stehen, sondern in Verbindung mit mehreren Kohlenstoffatomen einen geschlossenen Ring bilden. Daher erleidet bei der Eliminierung des Stickstoffs zugleich das ganze Molekül eine vollständige Zertrümmerung; das kann aber nur durch kräftige Eingriffe erreicht werden, wie bei der Destillation über Zinkstaub oder Kalk, beim Schmelzen mit Aetzkali, durch Einwirkung kräftiger Oxydationsmittel oder auch durch starkes Erhitzen mit Halogensäuren.

Diese tiefgehenden Zersetzungen des Moleküls geben nun oft wertvolle Aufschlüsse über die Struktur des Alkaloïds, besonders betreffs

des Stickstoffatoms. Es läfst sich daraus die Art und die Zahl der mit dem Stickstoffatom verbundenen Alkylgruppen bestimmen.

So entwickeln manche Alkaloïde beim starken Erhitzen mit Aetzkali oder Glühen mit Kalk Methylamin, einige geben unter denselben Bedingungen Dimethylamin, woraus sich auf eine Gruppierung NCH_3 respektive $N{:}CH_{3/2}$ unmittelbar schliefsen läfst, andere wieder liefern dabei Trimethylamin; sie gehören also zu der Gruppe der quaternären Ammoniumbasen.

Bei der Zersetzung der Alkaloïde hat man aufser diesen drei eben erwähnten Aminen keine anderen erhalten, also ist das Methyl das einzige alkoholische Radikal, welches sich bei den Alkaloïden am Stickstoff gebunden vorfindet.

Viele Alkaloïde schliefslich liefern bei der Behandlung mit Aetzkali oder starken Oxydationsmitteln nur Ammoniak. Diese Verbindungen haben also überhaupt keine Alkylgruppe am Stickstoff.

Die am Stickstoff befindlichen Methylgruppen werden bei der trockenen Destillation der jodwasserstoffsauren Salze als Jodmethyle abgeschieden und durch ebensoviele Wasserstoffatome ersetzt. Auf dieses Verhalten hin haben Herzig und Meyer[1]) ein Verfahren zur Bestimmung der Methylgruppen ausgearbeitet, welches dem von Zeisel zur Bestimmung der Methoxylgruppen aufgefundenen analog ist und darin besteht, dafs das entwickelte Methyljodid durch eine Lösung von salpetersaurem Silber geleitet wird, wodurch Silberjodid abgeschieden wird, aus dessen Gewicht sich die Zahl der Methylgruppen leicht bestimmen läfst. Auf diese Weise hat man gefunden:

drei Methylgruppen im Chrysanthemin und im Caffeïn,
zwei Methylgruppen im Cuscohygrin, Narceïn, Theobromin,
eine Methylgruppe im Trigonellin, Arecolin, Methylconiin, Nikotin, Hygrin, Pseudopelletierin, Atropin, Cocaïn, Morphin, Codeïn, Narkotin, Eserin,
keine Methylgruppe im Lupinin, Lupanin, Cinchonin, Harmalin.

Wir zeigten oben, dafs es aus dem Grunde so schwer ist das Stickstoffatom aus dem Molekül der Alkaloïde zu entfernen, da dieses Stickstoffatom gewöhnlich einen integrierenden Teil eines Ringes bildet.

Die Beständigkeit dieser Ringe, wenigstens des Pyridinringes, der uns doch am häufigsten begegnet, dauert indes nur so lange, als dieses Stickstoffatom darin als dreiwertiges Element herrscht.

Sind indessen die fünf Affinitäten dieses Atoms gesättigt, was unter anderem durch Addition eines Jodalkyls geschehen kann, und hat sich so eine quaternäre Base gebildet, dann ist der Ring gegen eine Spren-

[1]) Herzig und Meyer, B. **27**, 319; M. **15**, 613; **16**, 599.

gung viel weniger widerstandsfähig, wie wir das schon bei der Oxydation des Chinolins gesehen haben. Auch der hydrierte Pyridinring besitzt bei weitem nicht mehr die Festigkeit des nicht reduzierten.

Indem Hofmann in glücklicher Weise diese beiden die Ringfestigkeit schwächenden Momente benutzte und mit dem Methylhydrat des Methylpiperidins seine Versuche anstellte, gelang es ihm leicht den Stickstoff daraus zu eliminieren. Den Gang dieser Reaktion haben wir schon früher eingehend besprochen (Seite 28).

Die Hofmann'sche Abbaumethode ist auch mit Erfolg bei verschiedenen Alkaloïden angewandt worden, beim Coniin, Tropin, Anhydroecgonin, Pseudopelletierin, Cinchonin, Codeïn, Thebaïn, Cotarnin, Hydrastinin, Cytisin, Colchicin. Bei allen diesen Alkaloïden müssen wir annehmen, dafs das bei der Reaktion beteiligte Stickstoffatom jedenfalls in einem hydrierten Pyridinring vorhanden ist.

Sauerstoff. — Die meisten Alkaloïde enthalten Sauerstoff und sind gegenwärtig nur 11 Alkaloïde bekannt, deren Molekül sauerstofffrei ist: das Coniin, das Methylconiin, das γ-Coniceïn, das Nikotin, das Sparteïn, das Lupinidin, das Curarin, das Conessin, das Aribin, das Adenin und das Hymenodictin.

Alle anderen Alkaloïde sind sauerstoffhaltig und ist es daher für uns einer der wichtigsten Punkte die Funktion des Sauerstoffatoms in den Alkaloïden zu bestimmen.

1. Dieser Sauerstoff ist nun oft als *Hydroxyl*sauerstoff enthalten; man kann dann durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid respektive Benzoylchlorid acetylierte respektive benzoylierte Verbindungen darstellen, deren Analyse unmittelbar die Zahl der in der ursprünglichen Verbindung enthaltenen Hydroxylgruppen angiebt. So hat man z. B. im Solanin sechs Hydroxylgruppen bestimmt.

Diese Hydroxylgruppen sind gewöhnlich alkoholische Hydroxyle, aber manchmal sind es auch Phenolhydroxyle. So sind das Morphin und das Cupreïn richtige Phenole; sie lösen sich in den Alkalien und werden daraus durch Kohlensäure gefällt; in alkalischer Lösung werden sie durch Jodalkyle etc. esterifiziert.

Die meisten hydroxylhaltigen Alkaloïde verlieren unter der Einwirkung wasserentziehender Mittel (konzentrierte Salzsäure bei 150 bis 200°, Schwefelsäure, Phosphorsäureanhydrid, Chlorzink etc.) die Elemente des Wassers und gehen dabei in ungesättigte Verbindungen über, so z. B. das Tropin und das Pseudotropin $C_8H_{15}NO$ in Tropidin $C_8H_{13}N$. Bei dieser Reaktion ist es oft eine $CH_2 - CHOH$ Gruppe, welche in $CH = CH$ übergeht.

Die Hydroxylgruppe läfst sich öfter auch dadurch eliminieren, dafs man sie durch ein Chloratom ersetzt und das so entstehende Chlorprodukt mit Alkali behandelt. So liefern z. B. das Cinchonin und das Cinchonidin $C_{19}H_{21}N_2(OH)$ durch Phosphorpentachlorideinwirkung zwei isomere Chlorderivate $C_{19}H_{21}N_2Cl$, welche durch alkoholisches Kali in Cinchen $C_{19}H_{20}N_2$ übergeführt werden; das Chinin und das Chinidin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ geben bei der analogen Behandlung Chinen $C_{20}H_{22}N_2O$.

2. Der Sauerstoff der Alkaloïde kann weiterhin in einer Methoxylgruppe OCH_3 vorkommen und ist es hierbei erwähnenswert, dass weder das Aethoxyl OC_2H_5 noch irgend eine andere homologe Gruppe bisher in dem Molekül einer vegetabilischen Base aufgefunden sind. Auf diese Oxymethylgruppen wirken Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure bei circa 150° so ein, dass das Methylradikal als Chlormethyl oder Jodmethyl austritt und eine neue Verbindung entsteht, die ebensoviele Hydroxyle dann enthält, als der ursprüngliche Körper Methoxylgruppen besafs. Eine allgemein anwendbare Methode die Methoxylgruppen in den organischen Verbindungen zu bestimmen, hat Zeisel[1]) gelehrt. Die Ausführung dieses Versuches besteht darin, die Substanz (0,2—0,3 g) mit Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68 (10 ccm) zu kochen und das so entstandene Jodmethyl durch eine Vorlage mit einer Lösung von salpetersaurem Silber durchstreichen zu lassen. Hierdurch wird das Jodmethyl in Silberjodid umgesetzt und läfst sich aus dem Gewicht des Silberniederschlages die Zahl der Methoxylgruppen bestimmen, da ein Molekül Jodsilber einer Methoxylgruppe entspricht.

So hat man unter anderen nachgewiesen:
eine Methoxylgruppe im Arecolin, Cocaïn, Chinin, Codeïn,
zwei Methoxylgruppen im Thebaïn, Hydrastin, Berberin, Brucin,
drei Methoxylgruppen im Narkotin, Narceïn, Laudanin,
vier Methoxylgruppen im Papaverin, Aconitin, Emetin,
sechs Methoxylgruppen im Pseudoaconitin.

Eine sauerstoffhaltige Gruppe, die schon bei mehreren Alkaloïden angetroffen wurde, ist die zweiwertige Gruppe $CH_2<\begin{matrix}O-\\O-\end{matrix}$. (Piperin, Narkotin, Narceïn, Hydrastin, Berberin.)

3. Das Sauerstoffatom findet sich ferner im Molekül der Alkaloïde in der Form der *Carbonyl*gruppe CO, als Ketosauerstoff. Indes ist das recht selten und liefs sich nur nachweisen im Pseudo-Pelletierin, Hygrin

[1]) Zeisel, M. 6, 989.

und Narceïn. Diese Basen bilden ihrer Ketonatur entsprechend Oxime und Hydrazone.

Das an zwei Stickstoffatome gebundene Carbonyl $=N-CO-N=$ ist charakteristisch für die Alkaloïde der Xanthingruppe (Caffeïn, Theobromin etc.), die sich in ihrer Konstitution der Harnsäure anschliefsen.

4. Eine gewifse Zahl von Alkaloïden hat saure Eigenschaft und enthält den ganzen oder einen Teil ihres Sauerstoffs als *Carboxyl*sauerstoff COOH. Diese Gruppe giebt sich dadurch zu erkennen, dass sie der Verbindung, in der sie sich befindet, die Fähigkeit verleiht, sich durch Alkohol in Gegenwart von Mineralsäuren esterefizieren zu lassen. So sind das Benzoylecgonin, das Narceïn, die Citrazinsäure und alle Derivate des Asparagins Carboxylverbindungen.

Zuweilen auch sättigen sich die im selben Molekül vorhandene basische und saure Gruppe gegenseitig ab, wodurch Verbindungen vom Typus des *Betaïns* entstehen (Betaïn, Trigonellin, Arecaïdin). Ferner kann die saure Gruppe so an eine alkoholische Gruppe gebunden sein, dafs *Lakton*bildung eintritt (Narkotin, Hydrastin).

5. Schliefslich kann der Sauerstoff auch als *Ester*sauerstoff vorhanden sein und die Gruppe $R-CO-O-R$ bilden. Diese Ester werden dann durch Hydrolyse in die Säure und den Alkohol gespalten. Die dabei angewandten Spaltungsmittel sind: Wasser von 100–150°, die Mineralsäuren, Barytwasser und die Aetzalkalien. Auf diese Weise liefsen sich spalten z. B. das Atropin in Tropasäure und Tropin, das Arecolin in Arecaïdin und Methylalkohol, das Cocaïn in Benzoesäure, Ecgonin und Methylalkohol. Manchmal ist auch der nicht saure Teil bei der Verseifung ein Zucker, wie z. B. das Solanin ein stickstoffhaltiges Glukosid vorstellt.

Reduktion. — Viele Alkaloïde sind ungesättigte Verbindungen und nehmen deshalb leicht Wasserstoff auf. Dieser Wasserstoff wird in der gewöhnlichen Weise zugeführt aus Natriumamalgam, Natrium und Alkohol, Jodwasserstoffsäure, Zinn und Salzsäure, Zink und Salzsäure etc. Auf diese Weise ist das

α-Coniceïn $C_8H_{15}N$ in Coniin $C_8H_{17}N$ übergeführt,
Arecaïdin $C_7H_{11}NO_2$ in Dihydroarecaïdin $C_7H_{13}NO_2$,
Hydrastinin $C_{11}H_{11}NO_2$ in Hydrohydrastinin $C_{11}H_{13}NO_2$,
Papaverin $C_{20}H_{21}NO_4$ in Tetrahydropapaverin $C_{20}H_{25}NO_4$.

Manchmal geht die reduzierende Wirkung direkt bis zur Zersetzung des Moleküls, indem der Stickstoff als Ammoniak oder als Methylamin abgespalten wird. So entsteht beim starken Erhitzen des Coniins mit Jodwasserstoffsäure ein normales Oktan, aus dem Tropidin ein

Heptan. In ähnlicher Weise liefert die Citrazinsäure mit Zinn und Salzsäure reduziert die Tricarballylsäure.

Die Alkaloïde, welche Wasserstoff leicht aufnehmen, vereinigen sich auch leicht mit Halogenatomen, mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, unterchloriger Säure etc.

Oxydation. — Die Oxydationseinwirkung hat von allen Reaktionen, denen man die natürlichen Alkaloïden unterworfen hat, die wertvollsten Aufschlüsse zur Konstitutionsbestimmung geliefert.

Diese Einwirkung ist auch besonders variierbar dadurch geworden, dafs die Energie der verschiedenen Oxydationsmittel sehr ungleich ist, und man durch eine passende Auswahl dieser Agentien auf ein und dasselbe Alkaloïd eine ganz verschiedene Wirkung erzielen konnte und so zu einer ganzen Reihe von stufenweisen Oxydationsabbauprodukten gelangte.

Eine schwach oxydierende Wirkung üben die Gold-, Silber-, Quecksilber-, Platin- und Eisensalze aus, ferner Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung, Wasserstoffsuperoxyd, Chlorkalk, Jod in alkoholischer Lösung, der Sauerstoff der Luft, Ozon.

Diese wirken dadurch oxydierend ein, dafs sie entweder dem Alkaloïd Wasserstoff entziehen, wie z. B.

das Morphin $C_{17}H_{19}NO_3$ in Pseudomorphin $(C_{17}H_{18}NO_3)_2$
das Harmalin $C_{13}H_{14}N_2O$ in Harmin $C_{13}H_{12}N_2O$
das Sparteïn $C_{15}H_{26}N_2$ in Dehydrosparteïn $C_{15}H_{24}N_2$

umgewandelt wird, oder dafs sie ein oder mehrere Atome Sauerstoff zuführen, wie sich z. B.

aus dem Strychnin $C_{21}H_{22}N_2O_2$ Oxystrychnin $C_{21}H_{22}N_2O_3$
aus dem Hydrocotarnin $C_{12}H_{15}NO_3$ Cotarnin $C_{12}H_{15}NO_4$

bildet.

Bei diesen schwachen Oxydationseinwirkungen hat sich öfter das entstandene Produkt mit einem anderen Alkaloïd identifiziert, das in der Pflanze als Nebenalkaloïd vorkommt.

Durch stärker wirkende Oxydationsmittel wird aus dem Molekül mehrerer Alkaloïde ein Kohlenstoffatom in Form von Kohlensäureanhydrid oder Formaldehyd entzogen; so bildet sich durch Kaliumpermanganateinwirkung in schwefelsaurer Lösung aus dem Cinchonin Cinchotenin, indem eine $- CH = CH_2$. Gruppe in ein Carboxyl übergeht.

Die tertiären Basen, das Tropin, das Ecgonin, das Methylgranatolin und einige andere verlieren unter der Einwirkung von Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung eine am Stickstoffatom befindliche Methylgruppe und gehen dadurch in sekundäre Basen über.

Wird der Angriff des Oxydationsmittels auf das Molekül noch heftiger, also bei Anwendung von Chromsäure, Salpetersäure, Mangansuperoxyd und Schwefelsäure, auch Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, so wird eine gröfsere Zahl von Kohlenstoffatomen als Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure oder Kohlensäure aboxydiert; andere Kohlenstoffkomplexe trennen sich nicht von dem Molekül, sondern werden in Carboxylgruppen umgewandelt und bleiben entweder mit dem aromatischen oder stickstoffhaltigen Kern, als den widerstandsfähigsten Teilen des Moleküls verbunden. So entstehen die mono- oder polycarboxylierten Säuren des Benzols, des Pyridins, des Chinolins, des Isochinolins und des Pyrrolidins.

Wird die oxydierende Einwirkung zu stark, so wird das Molekül vollkommen zersetzt. Dann findet eine wahre Verbrennung statt, deren Produkte Ammoniak, Methylamin, Kohlensäure, Oxalsäure sind.

Einwirkung der Alkalien bei hoher Temperatur. — Die meisten Alkaloïde erleiden durch Schmelzen mit den Aetzalkalien, bei der Destillation über Kalk, Natronkalk oder Baryt eine tiefergehende Zersetzung, die öfter wertvolle Fingerzeige über die Konstitution eines Alkaloïds ergiebt. Hier werden gerade wie bei der Oxydation die weniger widerstandsfähigen Teile des Moleküls, die Seitenketten angegriffen und nur die beständigen Atomgruppen, wie die Pyridin- und aromatischen Ringe bleiben intakt und man erhält so als Endprodukt der Reaktion verhältnismäfsig einfach zusammengesetzte Verbindungen, die vielfach als Muttersubstanzen der betreffenden Alkaloïde anzusehen sind.

Man mufs sich aber vor zu eiligen Schlüssen bei dieser Art von Zersetzungen hüten, da durch die bei der Reaktion nötige hohe Temperatur sich auch Kondensationsprodukte bilden können, die durch Pyrogenese entstanden sind. Die hierbei erhaltenen Resultate sind also stets kritisch zu prüfen und mit den auf anderem Wege erhaltenen Zersetzungsprodukten zu vergleichen. Dieser Vergleich ist doppelt nötig, da durch Einwirkung der Aetzalkalien der Stickstoff der Alkaloïde als Ammoniak entweicht, und so ein kohlenstoffhaltiger Atomrest gebildet wird, der bei der hohen Temperatur nun leicht Kondensationen eingehen kann.

Destillation mit Zinkstaub. — Die Destillation der Alkaloïde über Zinkstaub giebt manchmal dieselben einfachen Abbauprodukte, wie sie bei der Einwirkung schmelzenden Aetzkalis entstehen.

Meistens aber verläuft die Einwirkung auf die Alkaloïde nach folgenden zwei Richtungen.

Bei den sauerstoffhaltigen Alkaloïden spielt das Zink seine gewöhnliche Rolle als reduzierendes Agens, indem es den Sauerstoff entzieht

Die nicht sauerstoffhaltigen Alkaloïde erfahren dagegen eine Oxydation, indem eine gewisse Anzahl von Wasserstoffatomen abgespalten wird. Diese letztere Reaktion beruht aber wohl nur darauf, dafs der Zinkstaub gewöhnlich gröfsere Mengen Zinkoxyd enthält.

Einteilung der Alkaloïde. — In der Einleitung betonten wir schon, dafs die Alkaloïde, in der Bedeutung, die wir diesem Wort beilegen, noch keineswegs eine Klasse chemisch einheitlicher und fest begrenzter Verbindungen vorstellt. Was man über die Konstitution einiger von ihnen weifs, würde sie gerade eher in verschiedene Reihen der organischen Chemie zuteilen.

Es kann daher von einer rationellen Einteilung der vegetabilischen Basen noch keine Rede sein; alles was man bei einer Studie wie der vorliegenden thun kann, ist die Zusammenfassung in eine kleinere Zahl von Gruppen, indem man gewisse Konstitutionsähnlichkeiten zusammenfafst oder nötigenfalls auch auf die gemeinsame Abstammung zurückgeht.

Danach haben wir folgende Ordnung:

1. Pyridinderivate (Schierlingsalkaloïde, Piperin, Trigonellin, Alkaloïde der Aracanufs, Nikotin, Jaborandialkaloïde, Cytisin, Sparteïn, Lupinenalkaloïde.

2. Pyrrolidinderivate (Solanaceenalkaloïde, Cocaalkaloïde und Granatwurzelrindealkaloïde).

3. Chinolinderivate (Chinaalkaloïde).

4. Isochinolinderivate (Alkaloïde von Opium, von Hydrastis canadensis und Corydalis cava.

5. Alkaloïde, die den Pyridinkern sehr wahrscheinlich enthalten aber in einem bisher unbekannten Kondensationszustand (Alkaloïde der Strychnosarten, von Peganum Harmala, der Aconitum- und Veratrumarten).

6. Alkaloïde, die keinen Pyridinring besitzen (Colchicin, Xanthingruppen, Asparagin, Cholin, Alkaloïde des Senfsamens, Allantoin, Trimethylamin.

7. Alkaloïde unbekannter Konstitution.

I. Alkaloïde des Schierlings.

Der Schierling (Conium maculatum L. Familie der Umbelliferen) enthält hauptsächlich drei Alkaloïde:

1. Das Coniin $C_8H_{17}N$
2. Das γ-Conicein $C_8H_{15}N$
3. Das Conhydrin $C_8H_{17}NO$.

In kleinerer Menge finden sich aufserdem darin:

4. Das Pseudoconhydrin $C_8H_{17}NO$.
5. Das Methylconiin $C_9H_{19}N$

Diese Alkaloïde sind in der Pflanze an Äpfelsäure und Kaffeesäure gebunden (Hofmann[1]).

Sie finden sich in allen Teilen der Pflanze, besonders in den Früchten vor ihrer vollständigen Reife. Diese letzteren enthalten nach Wertheim[2]) etwa 1 % Coniin und 0,01 % Conhydrin. Aus frischen Blättern erhielt Dragendorff nur etwa 0,09 % Coniin, während das zur selben Zeit gesammelte Kraut etwa 0,25 % enthielt. Bei längerem Aufbewahren des Krautes verliert dasselbe sehr an Wirksamkeit.

1. Das Coniin.

Das Coniin wurde schon im Jahre 1827 von Giesecke[3]) als wirksames Prinzip im Schierling vermutet und als unreines schwefelsaures Salz abgeschieden, aber erst Geiger[4]) isolierte es im Jahre 1831 als freie Base und erkannte seine Alkaloïdnatur. Liebig[5]) teilte ihm die Formel $C_8H_{14}NO$ zu, doch war seine zur Analyse verwandte Substanz wahrscheinlich nicht einheitlich oder enthielt Wasser, denn alle späteren Untersuchungen ergaben, dafs das Coniin sauerstoffrei ist. Die darauf

---

[1]) Hofmann, B. **17**. 1922.
[2]) Wertheim, A. **100**, 328.
[3]) Giesecke, *A. Pharm.* [1] **20**, 97.
[4]) Geiger, *Magazin für Pharmazie*, **35**, 72, 259.
[5]) Liebig, *Magazin für Pharmazie*, **36**, 159.

von Gerhardt [1]) vorgeschlagene Formel $C_8H_{15}N$ wurde bis zum Jahre 18 beibehalten. Zu dieser Zeit unternahm Hofmann [2]) eine ausgedehnte Rei von Untersuchungen, welche unsere Kenntnisse über die Konstituti dieser Base vorzüglich bereichert haben und in deren Verlauf er zeig dafs das Coniin zwei Wasserstoffatome mehr enthielt, als bisher ang nommen war. Die Zusammensetzung des Coniins ist demnach C_8H_{17}

Das Coniin ist eine farblose Flüssigkeit vom spez. Gewicht 0,84 bei 19°. Es destilliert unzersetzt von 165.7—165,9 bei 759 mm. In kalte Wasser ist es ziemlich wenig löslich (etwa in 100 Teilen), noch gering ist seine Löslichkeit in heifsem Wasser, so dafs das Coniin dadur charakterisiert ist, dafs seine kalt gesättigten Lösungen sich beim E hitzen trüben. In Alkohol ist es in jedem Verhältnis löslich, Aether lö es etwa in sechs Teilen. Es ist rechtsdrehend. Sein Geschmack i brennend und es wirkt sehr giftig, der Geruch ist im reinsten Zustan nicht unangenehm. Als starke Base fällt es die meisten Metalle a ihren Salzlösungen.

Das Coniin ist das erste Alkaloïd, das synthetisch erhalten wur und verdanken wir dieses hervorragende Resultat Ladenburg [3]).

Die Synthese des Coniins liefs sich aber natürlich erst ausführe nachdem die Konstitution dieser Base absolut festgestellt war. Hofman gebührt das Verdienst diese Aufgabe gelöst zu haben.

Den Anstofs dazu empfing Hofmann durch eine Beobachtung, d er im Jahre 1884 machte. Er fand nämlich, dafs bei der Destillatio von salzsaurem Coniin über Zinkstaub sich unerwarteterweise ein grofse Menge Wasserstoff entwickelte und eine Base von der Form $C_8H_{11}N$ dabei entstand, welcher er den Namen Conyrin gab (Seite 40



$$C_8H_{17}N = C_8H_{11}N + 6H.$$

Coniin. Conyrin.

Bei dieser Reaktion spielt der Zinkstaub ausnahmsweise die Roll eines wasserstoffentziehenden Mittels.

Nach einer neueren Beobachtung von Tafel [4]) läfst sich auch da Coniin durch Erhitzen mit essigsaurem Silber in Eisessiglösung in Cony rin überführen. Diese Versuche lassen das Coniin als sechsfach hydrierte Conyrin erscheinen und stehen diese beiden Basen in demselben Ver hältnis zu einander wie das Piperidin zum Pyridin. Hofmann gelan es dann auch in der That, das Conyrin durch Erhitzen mit konz. Jod

---

[1]) Gerhardt, C. r. **1849**, 373.

[2]) Hofmann, B. **14**, 705; **15**, 2313; **16**, 558; **17**, 825; **18**, 5, 109.

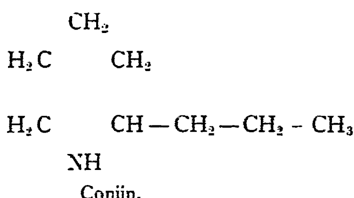
[3]) Ladenburg, B. **14**, 2409; **17**, 1676; **18**, 1587; **19**, 439, 2578; 22, 1403 2583; **26**, 854; **27**, 3062; **28**, 163, 1991; A. **247**, 1; **279**, 344.

[4]) Tafel, B. **25**, 1619.

wasserstoffsäure auf 290—300° wieder in Coniin überzuführen. Das so erhaltene Coniin schien sich durch nichts vom natürlichen Coniin zu unterscheiden. Ladenburg zeigte allerdings später, dafs dieses sechsfach hydrierte Conyrin kein optisches Drehungsvermögen besafs; also die optisch inaktive Form des Coniins vorstellte.

Seiner Formel nach ist das Conyrin ein Homologes des Pyridins (Collidin). Durch Oxydation konnte es Hofmann in die α-Picolinsäure überführen (S. 154), und da diese eine einbasische Säure ist, so kann auch das Conyrin nur *eine* Seitenkette enthalten; es mufs also entweder das α-Propylpyridin oder α-Isopropylpyridin sein. Nun war diese letztere Base von Ladenburg (S. 41) schon synthetisiert und als nicht identisch mit dem Conyrin befunden, aufserdem bildete sich nach einer Beobachtung von Hofmann durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Coniin bei 300° normales Oktan, was nicht hätte entstehen können, wenn das Coniin eine Isopropylgruppe enthielte.

Man mufs also das Conyrin als α-Propylpyridin auffassen und das Coniin als die Rechts-Modifikation des α-Propylpiperidins.



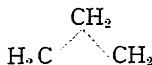
Coniin.

Nach obiger Formel ist das Coniin eine sekundäre Base und alle Reaktionen zeigen auch in der That das Vorhandensein einer NH-Gruppe im Molekül an. Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid in Gegenwart von Alkalien bilden damit Acetyl- respektive Benzoyl-Verbindungen; mit Jodmethyl oder methylschwefelsaurem Kalium bildet es das ***Methylconiin***, welches eine tertiäre Base ist (Passon[1]); salpetrige Säure verwandelt es in eine Nitrosoverbindung, Chlorkohlensäureäther bildet damit ein Urethan, unterbromigsaures Natrium und Chlorkalk verwandeln es in Brom-Coniin respektive in Chlor-Coniin (Hofmann, Lellmann[2]), bei denen das Halogenatom am Stickstoff sitzt. Das Coniin ist also eines der wenigen Alkaloïde, die als sekundäre Basen vorkommen.

Oxydation des Coniins. — Das Coniin ist leicht oxydierbar. Bei der Einwirkung von Bromwasser, Platinchlorid, Salpetersäure

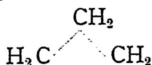
[1]) Passon, B. **24**, 1678.
[2]) Lellmann, B. **22**, 1000.

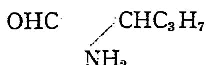
oder Chromsäure liefert es Ammoniak und normale Buttersäure (Blyth[1]) Grünzweig[2]). Wischnegradsky[3]) gab auch an, dafs sich unter diesen Bedingungen eine Pyridinmonocarbonsäure bildet, aber diese Beobachtung ist unbestätigt geblieben. In neuerer Zeit hat Wolffenstein[4]) das Coniin mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und dabei *Butyrylbuttersäure*



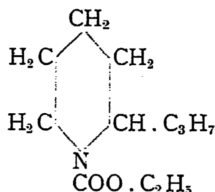


und *Aminopropylvaleraldehyd*





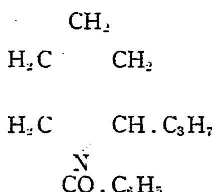
erhalten. Diese letztere Base wird durch Zink und Salzsäure wieder in Coniin zurückverwandelt, während durch Behandlung mit festen Alkalien daraus ein Gemenge von Coniin und Conicein $C_8H_{15}N$ (S. 129) entsteht. Durch die Oxydation wird also der Pyridinring zwischen dem Stickstoff und einem der benachbarten Kohlenstoffatome geöffnet, umgekehrt wird aber die so erhaltene offene Kette durch Reduktionsmittel oder wasserentziehende Mittel wieder geschlossen. Diese Reaktionen gleichen in allen Punkten denjenigen, die wir schon beim Piperidin besprochen haben (S. 27). Analoge Resultate, welche das leichte Aufspringen des Coniinringes durch Oxydationsmittel zeigen, haben auch Schotten und Baum[5]) durch Oxydation zweier Coniinabkömmlinge des *Conylurethans:*



---

[1]) Blyth, A. **70**, 73.
[2]) Grünzweig, A. **162**, 217; **168**, 118.
[3]) Wischnegradsky, B. **13**, 2316.
[4]) Wolffenstein, B. **28**, 1459.
[5]) Schotten und Baum, B. **15**, 1947; **16**, 643; **17**, 2548; **19**, 500.

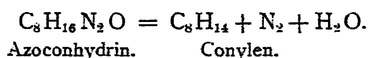
und des *Benzoylconiins*



erhalten.

Conylen. — Wertheim[1]) beobachtete im Jahre 1862, dafs salpetrige Säure das Coniin in ein gelbes Öl von der Formel $C_8H_{16}N_2O$ verwandelt, welches in Wasser, Säuren und in Alkalien schwer löslich ist und von 150—160° siedet. Da damals $C_8H_{15}N$ als Formel des Coniins galt, entging Wertheim die nahe Beziehung zwischen diesem Alkaloïd und dem Körper $C_8H_{16}N_2O$. Er sah vielmehr in diesem letzteren einen Abkömmling des Nebenalkaloïds Conhydrin $C_8H_{17}NO$ und nannte ihn deshalb *Azoconhydrin.* Dieses Azoconhydrin ist aber weiter nichts als das *Nitrosoconiin* $C_8H_{16}=N(NO)$ und läfst sich als Nitrosaminverbindung durch gasförmige Salzsäure oder durch Reduktion mit Zink und Salzsäure wieder in Coniin zurückverwandeln.

Wertheim beobachtete aufserdem eine interessante Zersetzung des Nitrosoconiins durch Einwirkung von Phosphorsäureanhydrid. Beim Erhitzen dieser beiden Substanzen auf 80—90° entwickelt sich Stickstoff und es entsteht ein Kohlenwasserstoff von der Formel C_8H_{14}, das *Conylen:*



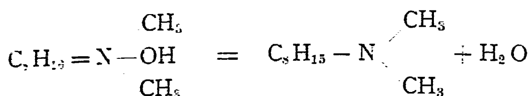
$$\underset{\text{Azoconhydrin.}}{C_8H_{16}N_2O} = \underset{\text{Conylen.}}{C_8H_{14}} + N_2 + H_2O.$$

Das Conylen ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 126°; als ungesättigter Kohlenwasserstoff bildet es mit Brom ein Additionsprodukt, in Wasser ist es unlöslich, und besitzt es keine giftigen Eigenschaften mehr.

Dieserselbe Kohlenwasserstoff entsteht auch bei der Zerlegung des Coniins nach der Hofmann'schen Methode (S. 28). Als sekundäre Base kann sich nämlichdas Coniin mit zwei Molekülen eines Jodalkyls verbinden. Das so entstehende Produkt, das *Jodmethylat des Methylconiins* liefert bei der Behandlung mit Silberoxyd ein Hydrat, und dieses zersetzt sich bei der trockenen Destillation in Wasser und in eine neue tertiäre Base, das *Dimethylconiin* (Siedepunkt 182°, rechtsdrehend):

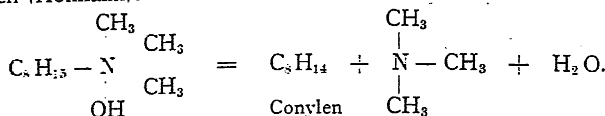
---

[1]) Wertheim, A. **123**, 157; **130**, 269.



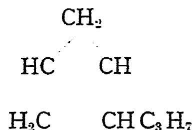
Methylhydrat des Methylconiins. Dimethylconiin.

Unterwirft man dann das Dimethylconiin noch einmal derselbe Behandlung, d. h., stellt man sein Methylhydrat dar und erhitzt da selbe, so erhält man eine zweite Zersetzung in Trimethylamin un Conylen (Hofmann):



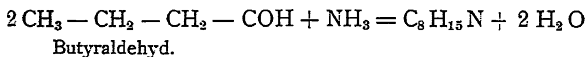
Methylhydrat des Dimethylconiins. Trimethylamin.

Alle diese Reaktionen sind vollkommen analog denen, die da Piperidin uns gezeigt hat, (S. 30) und so mufs das Conylen, als ei *Propylpiperylen*:

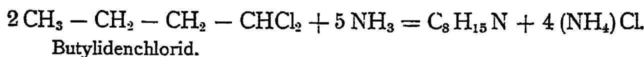


angesehen werden.

Synthese des Coniins. — Die verhältnismäfsig einfache Zu sammensetzung des Coniins veranlafste schon frühzeitig Versuche z einer Synthese desselben. Wenn diese auch zuerst nicht zum Zie führen konnten, da die Zusammensetzung des Coniins für $C_8H_{15}N$ ge halten wurde, so sind doch die von Schiff[1]) im Jahre 1871 darauf ge richteten Versuche aus Butyraldehyd und Ammoniak zu diesem Alkaloï zu gelangen, sehr bemerkenswert. Wahrscheinlich gelangte er dabe zu einer dem Coniin sehr nahestehenden Base, dem *Conicein* $C_8H_{15}N$



Spätere Versuche von Michael und Grundelach[2]) bewegten sich i ähnlicher Richtung. Diese versuchten durch Erhitzen des Butyliden chlorids mit alkoholischem Ammoniak zu dem Alkaloïd zu kommen.

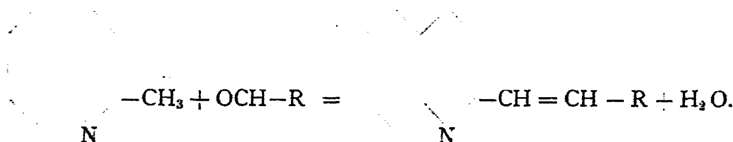


[1]) Schiff, A. **157**, 352; **166**, 88.

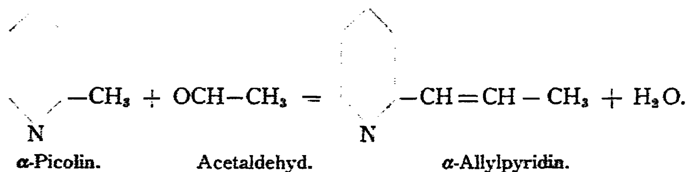
[2]) Michael und Grundelach, *American chemical Journal* **2**, 172.

Aber erst im Jahre 1886 gelang es Ladenburg [1] die solange erstrebte Synthese des Coniins $C_8H_{17}N$ zu verwirklichen.

Seine ersten Versuche zielten zuerst dahin das α-Propylpyridin darzustellen, um dieses dann durch Reduktion in α-Propylpiperidin überzuführen. Für diesen Zweck wollte er ein Verfahren anwenden, das ihm schon zur Darstellung einer gröfseren Zahl von α-Substitutionsprodukten des Pyridins gedient hatte und welches darin bestand, die Additionsprodukte des Pyridins mit den Jodalkylen auf 300° zu erhitzen (S. 41). Wir haben schon früher gesehen, dafs sich das Verfahren in diesem speziellen Falle nicht verwenden läfst, denn bei der zur Reaktion nötigen hohen Temperatur lagert sich die Propylgruppe in die Isopropylgruppe um, man erhält so nur ein Gemenge von α- und γ-Isopropylpyridin. Ladenburg suchte nun, da ihn der eben angegebene Versuch nicht zum Coniin selber, sondern blos zu einem isomeren desselben geführt hatte, einen anderen Weg zur Coniinsynthese einzuschlagen. Er übertrug dazu mit Erfolg eine Reaktion, welche Jacobsen & Reimer (S. 90) in der Chinolinreihe angewandt hatten, auf die Pyridinreihe. Das Chinaldin (α-Methylchinolin) reagiert nämlich nach Jacobsen & Reimer mit den Aldehyden derart, dafs zwei Atome Wasserstoff der Gruppe CH_3 mit dem Sauerstoff der Aldehydgruppe als Wasser austreten, und sich so eine Verbindung mit einer ungesättigten Seitenkette bildet:



In ebenderselben Weise gelang es Ladenburg α-Picolin mit Acetaldehyd zum *Allylpyridin* zu kondensieren.

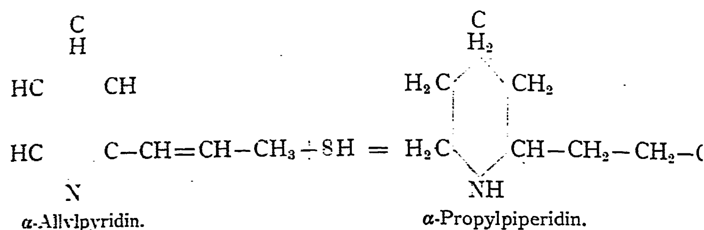


α-Picolin. Acetaldehyd. α-Allylpyridin.

Dieses Allylpyridin liefs sich dann weiterhin durch Reduktion in das *α-Propylpiperidin* überführen.

---

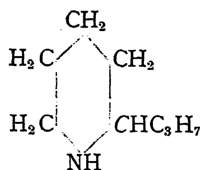
[1] Ladenburg, B. **19**, 439, 2578; **22**, 1403; **27**, 3062; **28**, 163, 1991; **30**, 485.



α-Allylpyridin. α-Propylpiperidin.

Die praktische Durchführung dieser Synthese war aber äufs mühsam. Paraldehyd und α-Picolin vereinigen sich erst bei einer T peratur von über 250° und auch dann ist die Reaktion noch un ständig; 380 g Picolin ergaben hierbei nur 45 g Allylpyridin. Es eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 188—192°, seine Konstitution folgt der Bildung von Picolinsäure, in die es bei der Oxydation übergeh

Die bei der Reduktion des Allylpyridins mittelst Natrium und kohol erhaltene Base mufste das α-Propylpiperidin sein und zeigte sie dem natürlich vorkommenden Coniin jede mögliche Ähnlichkeit. spezifisches Gewicht, der Siedepunkt, ihr Geruch, ihre physiologisc Eigenschaften waren genau dieselben; ferner ergab sich bei der De lation mit Zinkstaub eine Verbindung, welche sich mit dem Con vollständig identifizierte. Nur in einem Punkte unterschied sich synthetisch erhaltene Base von dem natürlichen Alkaloïd. Sie optisch inaktiv. Diese Inaktivität des synthetisierten Coniins rü offenbar davon her, dafs sich die recemische Form des Coniins gebi hatte, was theoretisch auch nicht anders zu erwarten war, da ja einer derartigen Synthese dieselbe Zahl von Möglichkeiten zur Rec bildung wie zur Linksbildung vorliegt, also die entstehende Verbind racemisch sein mufs. Durch den asymmetrischen Kohlenstoff a den das Coniin besafs:

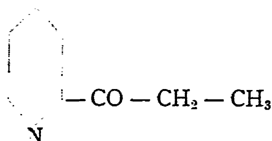


liefs sich eine Spaltung in die beiden optisch aktiven Modifikatio erwarten, was Ladenburg auch in der That durch fraktionierte K stallisation des Bitartrats gelang. Es wurde dazu eine gesätt Lösung des Propylpiperidinbitartrats dargestellt und diese Lös mit einem Krystall des natürlichen Bitartrats angeimpft. H

durch bildet sich dann eine reichliche Krystallabscheidung, welche von der Mutterlauge sorgfältig getrennt wird. Diese Krystalle stellen das Bitartrat des Rechts-α-Propylpiperidins dar. Die daraus durch Alkali in Freiheit gesetzte Base war nun in ihren gesamten chemischen, physikalischen und physiologischen Eigenschaften mit dem natürlichen Coniin identisch.

Aus den Mutterlaugen liefs sich ebenfalls wieder ein Coniin gewinnen, welches sich nur durch sein Drehungsvermögen vom natürlichen Coniin unterschied; es stellt das Links-Coniin dar.

Im Jahre 1891 gelang Engler und Bauer[1]) eine zweite Synthese des Coniins auf folgendem Wege. Ein molekulares Gemisch von propionsaurem und picolinsaurem Calcium giebt bei der trockenen Destillation *α-Aethylpyridylketon.*



Bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol entsteht daraus neben dem α-Aethylpiperidylalkamin (S. 50) optisch inaktives α-Propylpiperidin, welches auch durch fraktionierte Krystallisation des Bitartrats aktiviert werden kann.

In neuerer Zeit giebt Ladenburg[2]) an, dafs bei der Destillation des salzsauren Coniins über Zinkstaub ein dem Rechts-Coniin stereoisomeres Coniin, das sogenannte Isoconiin entsteht, dessen Bildung nicht anders, als durch die Asymmetrie des *Stickstoff*atoms ermöglicht sein soll. Dieses sogenannte Isoconiin ist aber nur ein Gemenge von inaktivem Coniin mit Rechts-Coniin (Wolffenstein[3]).

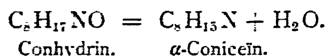
2. Coniceïne.

Zwischen dem Conyrin $C_8H_{11}N$ und dem Coniin $C_8H_{17}N$ sind der Theorie nach Zwischenprodukte von den Formeln $C_8H_{13}N$ und $C_8H_{15}N$ zu erwarten. Diese Verbindungen können in isomeren Formen auftreten, entweder als tertiäre oder sekundäre Basen. Eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_8H_{13}N$ ist aber überhaupt nicht bekannt, indes kennt

[1]) Engler und Bauer, B. **24**, 2530; **27**, 1775.
[2]) Ladenburg, B. **26**, 854; **27**, 853, 859; **29**, 2706.
[3]) Wolffenstein, B. **27**, 2615; **29**, 1956.

man 5 Isomere der Formel $C_8H_{15}N$, deren Darstellung wir Hofmann und Lellmann[2]) verdanken. Diese sogenannten *Coniceïne* (Tetrahydr conyrine oder α-Propylpiperideïne) sind teils vom Coniin, teils vo Conhydrin ausgehend, dargestellt.

α-Coniceïn. — Es wurde von Hofmann durch Erhitzen von Co hydrin mit rauchender Salzsäure auf 220° erhalten:



$$C_8H_{17}NO = C_8H_{15}N + H_2O.$$

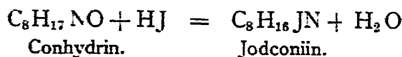
Conhydrin. α-Coniceïn.

Es ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 158°, die in Wasser wen löslich ist, es stellt eine tertiäre Base vor, und wirkt giftiger als Coni Durch Natriumamalgam wird es nicht reduziert, während es von Jo wasserstoffsäure bei hoher Temperatur (220°) in Coniin verwandelt wir

Das Verhalten des α-Coniceïns ist noch nicht genügend studier um seine Konstitution festzulegen.

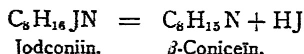
Möglicherweise ist es ein stereochemisches Isomeres der δ- un ε-Coniceïne (S. 132).

β-Coniceïn. — Es wurde ebenfalls von Hofmann aus dem Co hydrin dargestellt, teils direkt durch Behandlung desselben mit Phospho säureanhydrid, teils indirekt durch Destillation des Jodconiins (erhalte durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Conhydrin) mit Kalk.



$$C_8H_{17}NO + HJ = C_8H_{16}JN + H_2O$$

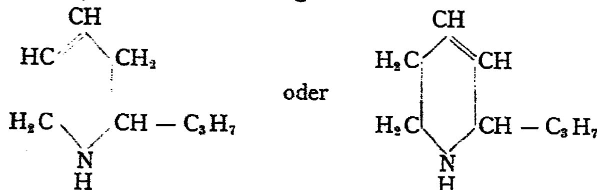
Conhydrin. Jodconiin.



$$C_8H_{16}JN = C_8H_{15}N + HJ$$

Jodconiin. β-Coniceïn.

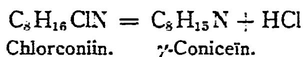
Das β-Coniceïn ist fest und krystallisiert in Nadeln vom Schmel punkt 41°; sein Siedepunkt liegt bei 168°. In Wasser ist es wen löslich, dagegen in Aether und Alkohol sehr leicht. Es ist eine stark sekundäre Base; seine giftigen Wirkungen sind weniger ausgepräg wie beim Coniin. Nach unseren gegenwärtigen Anschauungen üb die Konstitution des Conhydrins (S. 133) kann man dem β-Coniceïn ein der beiden folgenden Formeln zulegen:



---

[1]) Hofmann, B. **18**, 5, 109; **16**, 558.
[2]) Lellmann, B. **22**, 1000; **23**, 680, 2141; A. **259**, 193.

γ-Conicein. — Das γ-Coniceïn entsteht aus dem Chlorconiin und Bromconiin (S. 123) durch Alkali-Einwirkung (Hofmann, Lellmann):



Auch im Rohconiin des Handels kommt es vor und wurden einmal davon sogar 70% angetroffen (Wolffenstein[1]).

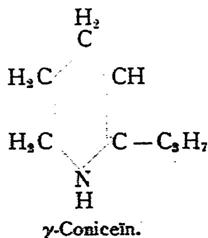
Es ist eine in Wasser sehr wenig lösliche Flüssigkeit, vom Siedepunkt 171—172°, von sehr stark alkalischer Reaktion und ist eines der stärksten Gifte, da es circa 17 mal giftiger wie Coniin ist.

Das γ-Coniceïn ist eine sekundäre, optisch inaktive Base. Es läſst sich leicht reduzieren, sowohl mit Zinn und Salzsäure, als mit Natrium und Alkohol und geht dabei in inaktives Coniin über. Bei der Zinkstaubdestillation entsteht Conyrin.

Durch diese verschiedenen Thatsachen ist seine Konstitution festgelegt.

Seine optische Inaktivität beweist, daſs eines der beiden Wasserstoffatome, durch deren Mindergehalt sich die Coniceïne vom Coniin unterscheiden, vom asymmetrischen Kohlenstoffatom fortgenommen sein muſs, und dort also eine doppelte Bindung eingetreten ist.

Diese doppelte Bindung muſs nun zu einem benachbarten *Kohlenstoffatom* und nicht zum Stickstoffatom gehen, da das γ-Coniceïn als sekundäre Base die Gruppe NH enthält. So ergiebt sich folgende Formel:



γ-Coniceïn.

Auch die leichte Reduzierbarkeit des γ-Coniceïns zum Coniin findet hierbei ihren treffenden Ausdruck.

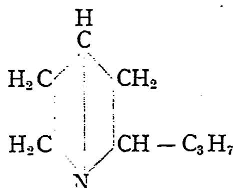
Die oben erwähnte Bildung des γ-Coniceïns aus dem Chlorconiin muſs in derselben Weise erklärt werden, wie die Bildung des Piperideïns aus dem Chlorpiperidin (S. 23). Auch hierbei ist eine molekulare Verschiebung anzunehmen, indem das Chloratom zuerst in die α-Stellung wandert.

[1]) Wolffenstein, B. **28**, 302; **29**, 1956.

Das γ-Coniceïn hat ein geringeres Polymerisationsbestreben w das Piperideïn, was offenbar mit dem Vorhandensein der Propylgrupp zusammenhängt.

δ-Coniceïn. — Lellmann erhielt diese Base aus dem Bromconi durch Einwirkung von Schwefelsäure. Es ist eine tertiäre Base vo Siedepunkt 158°, linksdrehend, durch Natrium und Alkohol nic reduzierbar.

Dieses letztere Verhalten zeigt, dafs in dem Molekül des δ-Coniceïn keine doppelte Bindung vorhanden ist. Es ist daher sehr wahrschei lich, dass bei der Bildung des δ-Coniceïns aus dem Bromconiin das an Stickstoff haftende Bromatom mit einem gegenüber stehenden γ-Wasse stoffatom als Bromwasserstoffsäure austritt und dem δ-Coniceïn folgend Formel zukommt:



ε-Coniceïn. — Diese Base bildet sich durch Einwirkung von A kalien auf Jodconiin (S. 130) (Lellmann). In seinen Eigenschaften ist e seinem vorher besprochenen Isomeren, dem δ-Coniin, sehr ähnlich un ist es wahrscheinlich auch ein Stereoisomeres desselben. Es ist ein tertiäre Base, die sich aber durch Natrium und Alkohol nicht reduziere läfst, es siedet bei 150—151°.

3. Conhydrin.

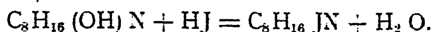
Das Conhydrin wurde im Jahre 1856 von Wertheim[1]) im Schierling aufgefunden, wo es in kleiner Menge vorkommt. Es besitzt die Forme $C_8H_{17}NO$ und krystallisiert aus Aether in farblosen Blättchen, die be 118° schmelzen und bei 225—226° unzersetzt sieden, auch ist es subli mierbar. Sein Geruch ist coniinähnlich, es ist sehr giftig, doch nicht in dem hohen Grade wie das Coniin. In Wasser ziemlich löslich, löst es sich leicht in Alkohol und Aether.

Das Conhydrin ist wie das Coniin eine sekundäre Base und rechts drehend.

---

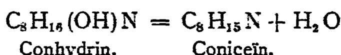
[1]) Wertheim, A. **100**, 328.

Das Sauerstoffatom im Conhydrin ist in einer Hydroxylgruppe enthalten. Diese Gruppe wird nämlich leicht beim Erhitzen des Alkaloïds mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure auf 150° durch ein Jodatom ersetzt (Hofmann[1]):



$$C_8H_{16}(OH)N + HJ = C_8H_{16}JN + H_2O.$$

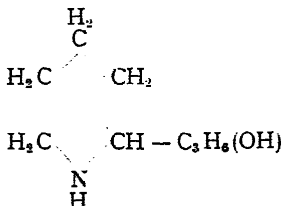
Das Hydroxyl giebt sich auch daran zu erkennen, dafs es mit einem Atom Wasserstoff zusammen als Wasser aus dem Conhydrin beim Erhitzen mit wasserentziehenden Mitteln (rauchende Salzsäure, Phosphorsäureanhydrid bei 220°) austritt. Es entsteht dadurch ein Gemisch von α- und β-Coniceïn (Hoffmann[1]), Lellmann[2]):



$$\underset{\text{Conhydrin.}}{C_8H_{16}(OH)N} = \underset{\text{Coniceïn.}}{C_8H_{15}N} + H_2O$$

Die zwischen dem Conhydrin und Coniin bestehende Beziehung wird dadurch erkannt, dafs das oben erwähnte Jodconiin $C_8H_{16}NJ$ sich bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure in Coniin umsetzt. (Hofmann, Lellmann). Danach ist also das Conhydrin ein hydroxyliertes Coniin, und es bleibt für uns zur Konstitutionsbestimmung des Conhydrins nur noch übrig die vom Hydroxyl eingenommene Stellung festzulegen.

Diese Hydroxylgruppe nun kann sich nicht in der Seitenkette befinden, denn die drei theoretisch möglichen Alkamine, von der Formel:



sind alle schon synthetisch dargestellt (S. 49 u. folg.), und es erwies sich keines von diesen mit dem Conhydrin identisch.

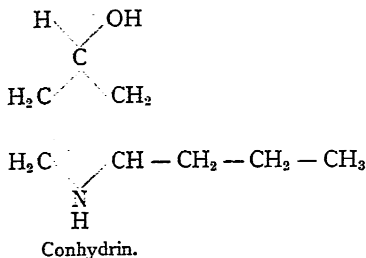
Aus dem Conhydrin entsteht nun durch Wasserentziehung mittels Salzsäure das α-Coniceïn und aus dem Jodconiin $C_8H_{16}JN$ (vom Conhydrin erhalten S. 130) durch Alkalieinwirkung unter Jodwasserstoffsäureaustritt das ε-Coniceïn. Diese beiden Coniceïne sind tertiäre Basen; es mufs also zur Bildung derselben das Imidwasserstoffatom des Conhydrins mit der Hydroxylgruppe, respektive mit dem Jodatom, das diese

[1]) Hofmann, B. 18, 5.
[2]) Lellmann, B. 23, 2141; A. 259, 193.

im Jodconiin vertritt, ausgetreten sein. Eine derartige Reaktion kan sich aber nur vollziehen, wenn dieses Hydroxyl oder Jodatom di α-, α'- oder γ-Stellung einnimmt.

Nun ist das ε-Coniceïn optisch aktiv (linksdrehend), folglich ist ir Jodconiin das Jodatom nicht mit dem asymmetrischen α-Kohlenstof atom verbunden, denn sonst wäre durch seinen Austritt die Asym metrie zerstört worden. Ferner ist das ε-Coniceïn durch Natrium un Alkohol nicht zu reduzieren; es ist also im Coniceïn keine doppelt Bindung. Aus diesem Grunde kann das Jodatom auch nicht in de α'-Stellung stehen, denn in diesem Falle hätte der Austritt mit dem Imid Wasserstoffatom Veranlassung zu einer doppelten Bindung gegeben.

Man gelangt also zu dem, wie uns scheint, notwendigen Schluſs daſs das Jodconiin ein γ-Derivat ist und daſs das Conhydrin die folgend Konstitution hat:



Conhydrin.

4. Pseudoconhydrin.

Das Pseudoconhydrin $C_8H_{17}NO$ wurde 1891 von M. Merck[1]) ir Schierling entdeckt und von Ladenburg & Adam[2]) und Engler & Kronstein[3]) untersucht.

Diese Base bildet ein krystallinisches Pulver, das leicht zerflieſslic ist und in Wasser und in den allgemeinen organischen Lösungsmittel sehr löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei 101—102°, der Siedepunkt be 229—231°. Es ist eine sekundäre rechtsdrehende Base.

Das Pseudoconhydrin ist dem Conhydrin höchst wahrscheinlic stereoisomer. Führt man das Pseudoconhydrin in sein Goldsalz übe und zerlegt dieses, so erhält man nicht das Ausgangsalkaloïd zurück sondern statt dessen das Conhydrin (Engler und Kronstein). Soga schon beim bloſsen mehrstündigen Erwärmen mit Ligroin geht da

[1]) Merck, B. **24**, 1671.
[2]) Ladenburg und Adam. Ibidem.
[3]) Engler und Kronstein, B. **27**, 1779; Engler und Bauer, B. **27**, 1775.

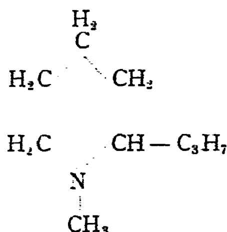
Pseudoconhydrin in Conhydrin über. Ferner haben Engler und Kronstein bemerkt, dafs das Pseudoconhydrin aus verschiedenen Lösungsmitteln (Ligroin, Toluol etc.) krystallisiert sich in eine dritte Form umwandelt, die durch ihren niedrigeren Schmelzpunkt 52—69° ausgezeichnet ist, und die beim Erhitzen in das ursprüngliche Pseudoconhydrin vom Schmelzpunkt 101—102° zurückgeht.

Es ist also anzunehmen, dafs das Conhydrin und die beiden Pseudoconhydrine nur stereochemisch von einander verschieden sind.

5. Methylconiin.

Dieses Alkaloïd, von dem schon Kekulé und v. Planta [1]) im Jahre 1854 berichten, wurde erst 1894 im reinen Zustande von Wolffenstein [2]) aus den Schierlingsalkaloïden abgeschieden. Es stellt eine farblose linksdrehende Flüssigkeit vor, vom spezifischen Gewicht 0,8318 bei 24° und dem Siedepunkt 173—174°.

Seine Konstitution ist folgende:



Es ist also ein am Stickstoff methyliertes Coniin und konnte dementsprechend auch durch Erhitzen von Coniin mit einer wässerigen Lösung von methylschwefelsaurem Kalium auf 100° erhalten werden (Passon [3]).

---

[1]) Kekulé und v. Planta, A. **89**, 129.
[2]) Wolffenstein, B. **27**, 2611.
[3]) Passon, B. **24**, 1678.

II. Piperin.

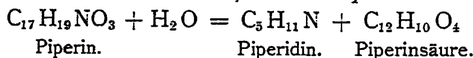
Die Früchte vom Piper nigrum L. (schwarzer und weisser Pfeffer) und diejenigen vom Piper longum L. (Familie der Piperaceen) enthalten neben einem Terpen eine ziemlich bedeutende Menge (5—9 %) eines Alkaloïds, *Piperin* genannt. Dieses wurde 1819 von Oersted[1]) isoliert. Die ersten von verschiedenen Chemikern damit ausgeführten Analysen gaben wenig übereinstimmende Resultate. Die Formel $C_{17}H_{19}NO_3$, welche Regnault[2]) dann fand, hat sich durch alle späteren Untersuchungen als die richtige erwiesen.

Das Piperin krystallisiert in Prismen, die bei 128—129° schmelzen. In kaltem Wasser ist es fast unlöslich, indes in Alkohol und Aether leicht löslich. Die alkoholische Lösung besitzt einen äusserst scharfen Geschmack und ist ohne Wirkung auf das polarisierte Licht.

Das Piperin ist eine sehr schwache Base; es reagiert nicht alkalisch und löst sich nicht in verdünnten Säuren. Nur mit konzentrierten Mineralsäuren bildet es Salze, aber auch diese werden durch Wasser schon zerlegt.

Die erste wichtige Beobachtung über die chemische Konstitution dieses Alkaloïds stammt von Wertheim und Rochleder[3]), welche im Jahre 1848 bei der Destillation des Piperins mit Kalk die Bildung einer flüchtigen Base beobachteten. Anderson[4]) und Cahours[5]) erkannten diese Base als $C_5H_{11}N$ und nannten sie *Piperidin*.

Einige Jahre später vervollständigten Babo und Keller[6]) diese Beobachtung und zeigten, dass alkoholisches Kali das Piperin spaltet, einerseits in eine Base, welche sich mit dem Piperidin identifizierte, anderseits in eine einbasische Säure, die sie *Piperinsäure* nannten:



$$C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O = C_5H_{11}N + C_{12}H_{10}O_4$$

Piperin. Piperidin. Piperinsäure.

---

1) Oersted, *Schweigger's Journal für Chemie und Physik* **29**, 80.
2) Regnault, A. **24**, 315.
3) Wertheim und Rochleder A. **54**, 255; **70**, 58.
4) Anderson, A. **75**, 82; **84**, 345.
5) Cahours, A. ch. [3] **38**, 76.
6) von Babo und Keller, J. pr. **72**, 53.

Diese Reaktion zeigt, dafs das Piperin betrachtet werden mufs als ein Piperidin, in welchem ein Wasserstoffatom durch das Radikal der Piperinsäure ersetzt ist:



$$C_5H_{10}N - CO - C_{11}H_9O_2.$$

Wir haben das Piperidin schon ausführlich besprochen (Seite 24), es erübrigt sich also für uns nur noch die Konstitution der Piperinsäure klarzulegen.

Piperinsäure, $C_{12}H_{10}O_4$. — Sie krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 216—217° und sublimiert unter teilweiser Zersetzung; in Wasser ist sie fast unlöslich; in Alkohol und Aether wenig löslich.

Ihre Konstitution wurde besonders von Fittig und seinen Schülern[1]) studiert.

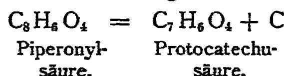
Es ist eine ungesättigte Säure, welche in Schwefelkohlenstofflösung vier Atome Brom aufnimmt; bei der Reduktion nimmt sie 2 Wasserstoffatome auf und geht in eine gesättigte Säure, in die *Piperhydronsäure* von der Formel $C_{12}H_{14}O_4$ über.

Durch Oxydation mittels Kaliumpermanganat wird die Piperinsäure nacheinander verwandelt in:

das Piperonal $C_8H_6O_3$ und
die Piperonylsäure $C_8H_6O_4$.

Das Studium dieser beiden Oxydationsprodukte hat vorzüglich zur Aufklärung der Konstitution der Piperinsäure beigetragen.

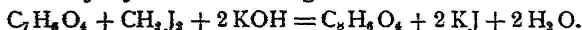
Die *Piperonylsäure* ist eine gesättigte einbasische Säure. Schmelzpunkt 228°. Durch Salzsäure bei 170° oder Wasser bei 210° wird sie in Protocatechusäure und Kohle zerlegt:



$$C_8H_6O_4 = C_7H_6O_4 + C$$

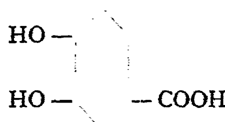
Piperonylsäure. Protocatechusäure.

Durch Umkehrung dieser Reaktion bewirkten Fittig und Remsen die Synthese der Piperonylsäure. Sie erhitzten nämlich Protocatechusäure mit Methylenjodid und Kalilauge:

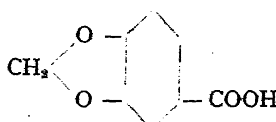


$$C_7H_6O_4 + CH_2J_2 + 2\,KOH = C_8H_6O_4 + 2\,KJ + 2\,H_2O.$$

Diese Bildungsweise zeigt uns die Piperonylsäure als den Methylenäther der Protocatechusäure:



Protocatechusäure.



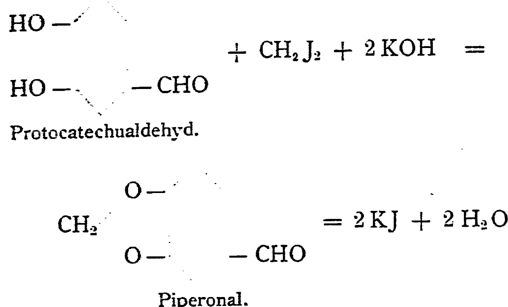
Piperonylsäure.

---

[1]) Fittig, A. **152**, 35, 56; **159**, 129; **168**, 94; **216**, 171; **227**, 31.

Das *Piperonal* bildet Prismen; Schmelzpunkt 37°, Siedepunkt 263°. Es besitzt einen sehr angenehmen Heliotropgeruch und stellt den Aldehyd der Piperonylsäure vor, es giebt alle charakteristischen Reaktionen des Benzaldehyds; durch Kaliumpermanganat wird es zur Piperonylsäure oxydiert.

Seine Synthese wurde von Wegscheider[1]) durch Erhitzen von Protocatechualdehyd mit Methylenjodid in alkalischer Lösung ausgeführt:

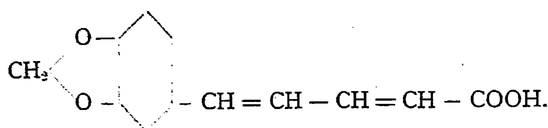


Protocatechualdehyd.

Piperonal.

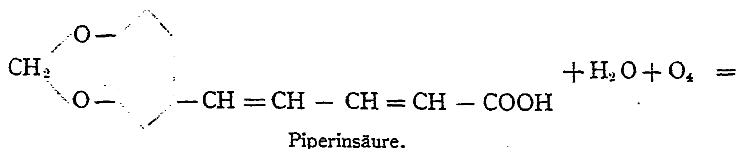
Die Reaktion verläuft also ganz analog der obigen Bildung von Piperonylsäure.

Nun unterscheidet sich die Piperinsäure von der Piperonylsäure durch das Plus einer C_4H_4-Gruppe. Diese Gruppe kann in die Formel der Piperonylsäure nur zwischen dem Benzolring und dem Carboxyl eingeführt werden; stünde sie an irgend einer anderen Stelle des Moleküls, so müfste sie bei der Oxydation eine zweites Carboxyl liefern. Die Konstitution dieser Gruppe ist fast ganz sicher durch Arbeiten von Fittig und Weinstein über die Hydropiperinsäuren aufgeklärt. Danach entspricht die Piperinsäure der Formel

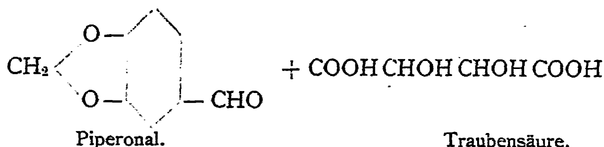


Die Richtigkeit dieser Formel wurde weiterhin durch eine Beobachtung von Doebner[2]) bestätigt, welcher bei der Oxydation der Piperinsäure mit kalter Kaliumpermanganatlösung die Bildung von Traubensäure und Piperonal auffand:

[1]) Wegscheider, M. **14**, 382.
[2]) Doebner, B. **23**, 2375.

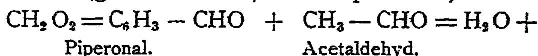


Piperinsäure.



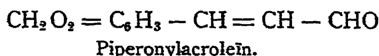
Piperonal. Traubensäure.

Auf Grund obiger Formel für die Piperinsäure gelang dann im Jahre 1894 Ladenburg und Scholtz[1]) die Synthese derselben. Sie gingen vom Piperonal aus und kondensierten dasselbe durch verdünnte Sodalösung mit Acetaldehyd (Claisen'sche Reaktion) wodurch zuerst das *Piperonylacrolein* entstand (gelbe Blättchen, Schmelzpunkt 70⁰):



$$CH_2O_2 = C_6H_3 - CHO + CH_3 - CHO = H_2O +$$

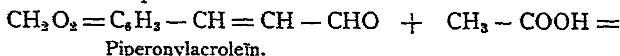
Piperonal. Acetaldehyd.



$$CH_2O_2 = C_6H_3 - CH = CH - CHO$$

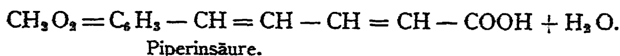
Piperonylacrolein.

Dieses letztere wurde weiterhin mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhitzt (Perkin'sche Reaktion), wobei sich das Reaktionsprodukt mit der Piperinsäure als identisch erwies:



$$CH_2O_2 = C_6H_3 - CH = CH - CHO + CH_3 - COOH =$$

Piperonylacrolein.



$$CH_2O_2 = C_6H_3 - CH = CH - CH = CH - COOH + H_2O.$$

Piperinsäure.

Man kann auch nach Angaben von Scholtz[2]) die Piperinsäure durch Kondensation des Piperonylacroleïns mit Malonsäure erhalten. Zuerst bildet sich hierbei die *Piperonylenmalonsäure:*



$$CH_2O_2 = C_6H_3 - CH = CH - CH = C(COOH)_2,$$

welche beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt ein Molekül Kohlensäure verliert und in die Piperinsäure übergeht.

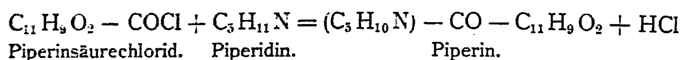
Konstitution und Synthese des Piperins.

Die Synthese des Piperins aus seinen Spaltungsprodukten, dem Piperidin und der Piperinsäure wurde schon im Jahre 1882 von Rügheimer[3]) ausgeführt, zu einer Zeit also, wo weder das Piperidin noch

---

[1]) Ladenburg und Scholtz, B. **27**, 2958.
[2]) Scholtz, B. **28**, 1187.
[3]) Rügheimer, B. **15**, 1390.

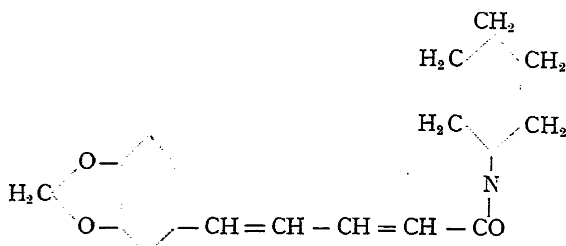
die Piperinsäure synthetisiert waren. Rügheimer stellte zuerst das Piperinsäurechlorid dar durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Piperinsäure und erhitzte darauf dieses Säurechlorid mit Piperidin in Benzollösung. Dadurch bildete sich unter Austritt eines Moleküls Salzsäure das Piperin:



$$C_{11}H_9O_2 - COCl + C_5H_{11}N = (C_5H_{10}N) - CO - C_{11}H_9O_2 + HCl$$

Piperinsäurechlorid. Piperidin. Piperin.

Bei dieser Reaktion ist es offenbar das Imidwasserstoffatom, welches mit dem Chlor des Piperinsäurechlorids reagiert hat, so dafs dem Piperin folgende Formel zukommt.



Piperin.

Scholtz hat auch nach der Rügheimer'schen Synthese homologe Piperinsäuren mit dem Piperidin zusammengebracht und dadurch die höheren Homologen des Piperins erhalten.

III. Trigonellin.

Dieses Alkaloïd wurde im Jahre 1885 von dem kürzlich verstorbenen Apotheker Jahns[1]) in den Samen des Bockshorns (Trigonella foenum-graecum L.) Familie der Leguminosen gefunden. Es findet sich darin, in sehr kleiner Menge (0,13 % vom Gewicht der Körner) neben einem ätherischen Öl, einem Bitterstoff und Spuren von Cholin. Neuerdings hat Schulze[2]) das Trigonellin auch im Samen des Hanfs (Canabis sativa L.), der Erbse (Pisum sativum L.) und des Hafers (Avena sativa L.) aufgefunden. Thoms[3]) wies sein Vorkommen in den Samen von Strophantus hispidus und Strophantus Kombé Oliv. nach.

Seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_7H_7NO_2$. Es krystallisiert aus Alkohol in farblosen Prismen; beim Erhitzen zersetzt es sich unter Schwärzung und zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt.

Das Trigonellin ist ausnehmend leicht in Wasser löslich, etwas weniger löslich in Alkohol und unlöslich in Aether. Seine Lösungen reagieren gegen Lackmus neutral. Es besitzt keinerlei bemerkenswerte physiologische Eigenschaften.

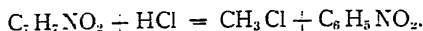
Bald nach der Entdeckung des Trigonellins beschäftigte sich Hantzsch[4]) mit dem Studium der Betaïne der Pyridincarbonsäuren (S. 71). So stellte er unter anderem die Methylbetaïne der Picolin- und der Nikotinsäure dar. Diese beiden Verbindungen besitzen dieselbe Zusammensetzung wie das Trigonellin; Hantzsch machte auch auf diese Übereinstimmung aufmerksam, aber er beschäftigte sich nicht weiter damit.

Im folgenden Jahre konnte Jahns[5]), der sich inzwischen gröſsere Mengen des Trigonellins dargestellt hatte, das Studium dieser Base fortsetzen. Durch Einwirkung von Barythydrat wurde aus derselben Methylamin abgespalten. Beim Erhitzen des Trigonellins mit Salzsäure

---

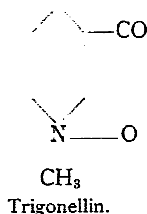
1) Jahns B. **18**, 2518.
2) Schulze B. **27**, 769; **29**, Ref. 34.
3) Thoms, B. **31**, 271, 408.
4) Hantzsch, B. **19**, 31.
5) Jahns, B. **20**, 2840.

auf 260—270° erlitt das Alkaloïd eine charakteristische Spaltung in Chlormethyl und Nikotinsäure:



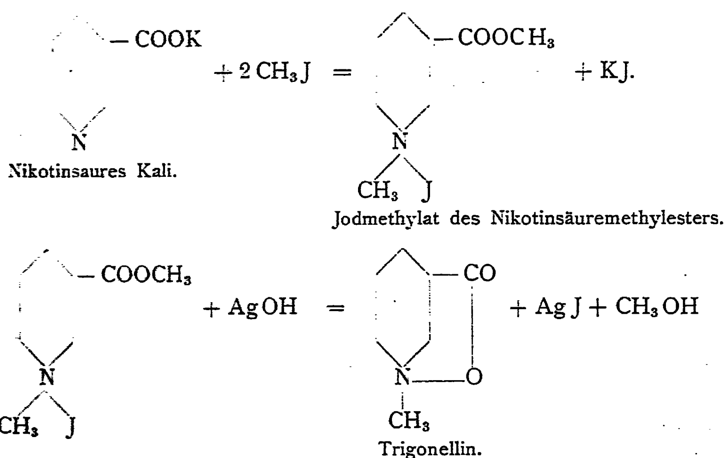
$$C_7H_7NO_2 + HCl = CH_3Cl + C_6H_5NO_2.$$

Die weitere vergleichende Untersuchung des Trigonellins bewies unzweifelhaft die Identität des Trigonellins mit dem Methylbetaïn der Nikotinsäure. Die Konstitution des Trigonellins wird demnach durch folgende Formel ausgedrückt:



Trigonellin.

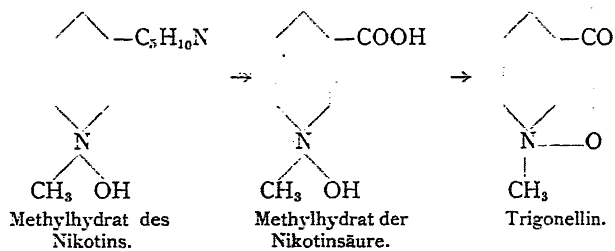
Wie wir sahen (S. 72), entsteht das Trigonellin nach den Versuchen von Hantzsch beim Erhitzen von nikotinsaurem Kali und Jodmethyl auf 150° und darauffolgender Behandlung mit Silberoxyd:



Neuerdings haben Pictet und Genequand[1]) in interessanter Weise das Nikotin (S. 157) in Trigonellin umwandeln können durch Oxydation eines Methylhydrats des Nikotins mit Kaliumpermanganat:

---

[1]) Pictet und Genequand, B. 30, 2117.



Methylhydrat des Nikotins. → Methylhydrat der Nikotinsäure. → Trigonellin.

IV. Alkaloïde der Betelnuſspalme.

Jahns[1]) isolierte in den Jahren 1888—1891 aus der Betelnuſs, der Frucht von Areca Catechu L. (Familie der Palmae) die folgenden vier Alkaloïde, welche sich darin in Verbindung mit Gerbsäure neben einer kleinen Menge Cholin vorfinden:

Arecaïdin $C_7H_{11}NO_2$,
Arecolin $C_8H_{13}NO_2$,
Guvacin $C_6H_9NO_2$,
Arecaïn $C_7H_{11}NO_2$.

1. Arecaïdin.

Die Betelnuſs wird in Westindien in ungeheuren Quantitäten zum Betelkauen verbraucht, eine Sitte, die dort ebenso eingebürgert ist, wie der Opiumgenuſs in China oder das Tabaksrauchen bei uns.

Die berauschende Wirkung, die dem Betelkauen folgt, ist aber nur teilweise den in der Betelnuſs vorhandenen Alkaloïden zuzuschreiben Tschirch[2])).

Das Arecaïdin $C_7H_{11}NO_2$ findet sich in kleiner Menge in der Betelnuſs. Das Alkaloïd krystallisiert mit einem Molekül Krystallwasser in Tafeln; nach dem Entwässern schmilzt es unter Zersetzung bei 223—224°. Es ist in Wasser leicht löslich; in absolutem Alkohol sehr schwer löslich, unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol.

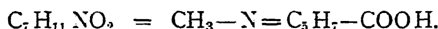
Es bildet sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze; seine konzentrierte wässerige Lösung reagiert sehr schwach sauer. Dieser saure Charakter rührt von dem Vorhandensein einer Carboxylgruppe her, denn durch Alkohol und Salzsäure wird das Arecaïdin leicht esterifiziert.

Das Arecaïdin besitzt am Stickstoff eine Methylgruppe; beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 240° spaltet sich Chlormethyl

---

[1]) Jahns, B. **21**, 3404; **23**, 2972; **24**, 2615; A. Pharm. **229**, 669.
[2]) Tschirch, Indische Nutz- und Heil-Pflanzen.

ab, durch Kalk oder Baryteinwirkung entweicht Methylamin. Man kann demnach seine Formel folgendermafsen auflösen:



$$C_7H_{11}NO_2 = CH_3-N=C_5H_7-COOH.$$

Es stellt also eine ungesättigte Verbindung vor. Bei der Behandlung mit Natrium und Alkohol nimmt es zwei Atome Wasserstoff auf, indem es sich in *Dihydroarecaïdin* umwandelt.

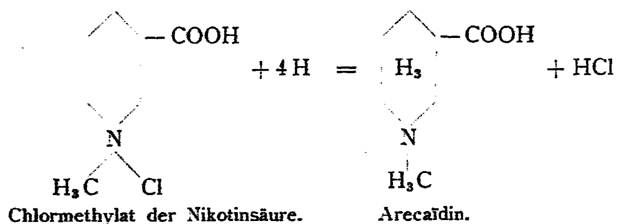


$$CH_3-N=C_5H_9-COOH.$$

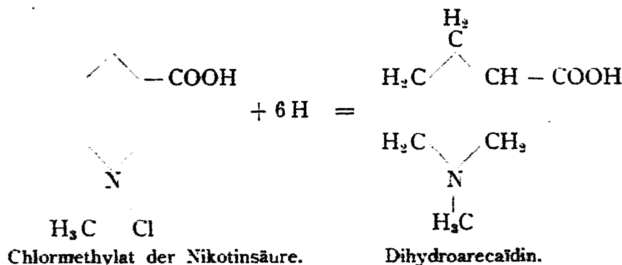
Dieses bildet hygroskopische Krystalle, die ein Molekül Krystallwasser einschliefsen, wasserfrei bei 162—163° schmelzen, leicht löslich in Wasser unlöslich in Aether sind und neutral reagieren.

Die Rohformel des Arecaïdins respektive seines Dihydrürs liefsen vermuten, dafs diese Verbindungen carboxylierte Abkömmlinge eines Methylpiperideïns, bezugsweise des Methylpiperidins wären. Das ist in der That der Fall; das Arecaïdin erwies sich als *Methyltetrahydronikotinsäure* und das Dihydroarecaïdin als *Methylnipekotinsäure.*

Jahns bewies das durch die Synthese dieser Alkaloïde, die beide gleichzeitig bei der Reduktion des Chlormethylats der Nikotinsäure mit Zinn und Salzsäure entstehen:

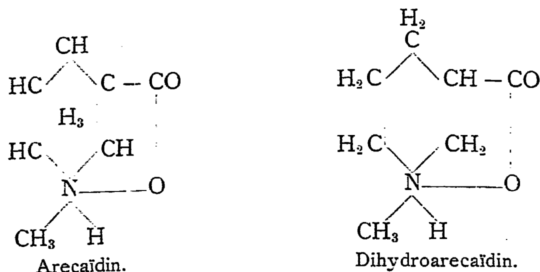


Chlormethylat der Nikotinsäure. Arecaïdin.



Chlormethylat der Nikotinsäure. Dihydroarecaïdin.

Der Ort der doppelten Bindung beim Arecaïdin ist noch nicht bestimmt. Vielleicht müssen auch die Formeln der beiden Alkaloïde in folgender Weise geschrieben werden:



Arecaïdin. Dihydroarecaïdin.

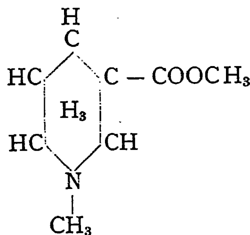
Nach dieser Auffassung erscheinen die beiden Alkaloïde als tetrahydrierte und hexahydrierte Abkömmlinge des Trigonellins.

2. Arecolin.

Das Arecolin $C_8H_{13}NO_2$ ist das Hauptalkaloïd der Betelnuſs und findet sich darin in einer Menge von 0,1 %. Es ist eine ölige, farblose und geruchlose Flüssigkeit, vom Siedepunkt 209°, die mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Es löst sich in jedem Verhältnis in Wasser, Alkohol, Aether und Chlororoform. Seine Reaktion ist stark alkalisch.

Es ist das einzige der Arecanuſsalkaloïde, welches eine etwas stärker hervortretende physiologische Wirkung zeigt und verdankt die Arecanuſs diesem Alkaloïd ihre Anwendung als wurmtreibendes Mittel.

Das Arecolin steht in einfachster Beziehung zum Arecaïdin. Es ist der Methylester des Letzteren. Demgemäſs kommt dem Arecolin folgende Formel zu:



Auch beim Arecolin ist der Sitz der doppelten Bindung im Pyridinring noch nicht bestimmt.

Beim Erhitzen mit Säuren oder Basen wird das Arecolin verseifi unter Rückbildung von Arecaïdin. Umgekehrt entsteht durch Esterifizierung des Arecaïdins mit Methylalkohol und Salzsäure das Arecolin

Sowohl das Arecolin, als auch das Dihydroarecolin bilden gut krystallisierte Jodmethylate (Willstätter [1]).

Ersetzt man bei der Esterifizierung des Arecäidins den Methylalkohol durch Aethylalkohol, so erhält man das *Homarecolin* $C_9H_{15}NO_2$.

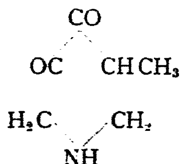
2. Guvacin.

Dieses Alkaloïd $C_6H_9NO_2$, welches seinen Namen nach der alten indischen Bezeichnung der Arecanufspalme „Guvaca" erhalten hat, bildet aus Alkohol krystallisiert glänzende Krystalle, die bei 271—272° unter Zersetzung schmelzen. Es reagiert neutral und ist in Alkohol, Aether, Chloroform unlöslich, indessen leicht löslich in Wasser, in Säuren oder Alkalien. Seine Konstitution ist noch nicht so genau festgelegt wie die des Arecaïdins und Arecolins. Abweichend von diesen enthält es trotz seiner sauren Reaktion sicher keine Carboxylgruppe, denn es läfst sich durch Alkohol und Salzsäure nicht esterifizieren.

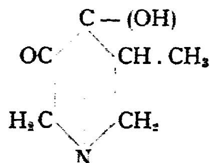
Das Guvacin ist eine sekundäre Base, denn es bildet sowohl eine Nitrosoverbindung als dafs es sich auch durch Natriumacetat und Essigsäureanhydrid in eine Monoacetylverbindung umsetzt.

Bei der Destillation des Alkaloïds über Zinkstaub erhielt Jahns eine Pyridinbase von der Formel C_6H_7N, die er als β-Picolin ansieht; durch Barythydrateinwirkung spaltet das Guvacin Ammoniak ab.

Nach diesen Reaktionen giebt Jahns dem Guvacin die Konstitution



oder die tautomere Form:



Das Wasserstoffatom am Stickstoff besäfse demnach eine gewisse Wanderungsfähigkeit zum γ-Kohlenstoffatom. Auch spricht für diese

[1]) Willstätter, B. 30, 729.

Formel, dafs das Guvacin Phenolreaktionen zeigt, und dafs zwei isomere Methylverbindungen entstehen. Immerhin bedürfen diese Konstitutionsformeln noch der weiteren Bestätigung.

4. Arecaïn.

Das Arecaïn findet sich zu cirka 0,1 % in der Arecanufs und krystallisiert mit einem Molekül Wasser, welches es bei 100° verliert um dann bei 213—214° unter Zersetzung zu schmelzen. Es ist in Wasser leicht löslich, indes sehr wenig löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol. Seine Reaktion ist neutral.

Das Arecaïn ist das am Stickstoff methylierte Guvacin und demgemäfs eine tertiäre Base. Es bildet sich aus dem Guvacin durch Einwirkung von Natriummethylat oder durch Erhitzen mit methylschwefelsaurem Kalium (Jahns).

V. Nikotin.

Nikotin, das Alkaloïd der Tabakspflanze (Nicotiana Tabaccum L., Familie der Solanaceen), wurde im Jahre 1828 von Posselt und Reimann [1] isoliert. Es findet sich in den Tabaksblättern an Äpfelsäure und Citronensäure gebunden und schwankt darin seine Menge von 0,6—8°/o. Im Rauchtabak wird der Nikotingehalt auf weniger als 2°/o herabgedrückt.

Die von Melsens [2] im Jahre 1843 aufgestellte Formel für Nikotin $C_{10}H_{14}N_2$ hat sich als richtig erwiesen. Das Nikotin scheint das *einzige* im Tabak vorkommende Alkaloïd zu sein, während die meisten alkaloïdhaltigen Pflanzen mehrere Alkaloïde gleichzeitig neben einander führen.

In bequemer Weise kann man das Nikotin aus der sogenannten Tabakssauce erhalten, welche zum Imprägnieren von Kautabaken gebraucht wird und cirka 8—10°/o Nikotin enthält. Diese syrupöse Tabakssauce wird dazu erst mit Wasser verdünnt, zur Entfernung von Kohlenwasserstoffen aus saurer Lösung mit Aether extrahiert und dann mit Alkali stark übersättigt, um so das freie Nikotin durch wiederholte Aetherextraktion zu gewinnen. Der ätherische Extrakt wird getrocknet und fraktioniert destilliert.

Das Nikotin ist eine farblose Flüssigkeit, die bei —30° noch nicht erstarrt und bei 245° siedet: spez. Gewicht 1,01 bei 20°. In reinem Zustand ist es fast geruchlos und nimmt den sogenannten Tabaksgeruch erst bei längerer Berührung mit der Luft wieder an. Sein Geschmack ist scharf und brennend. Es ist sehr hygroskopisch und in Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Das freie Alkaloïd lenkt das polarisierte Licht stark nach links ab, während seine Salze rechts drehen.

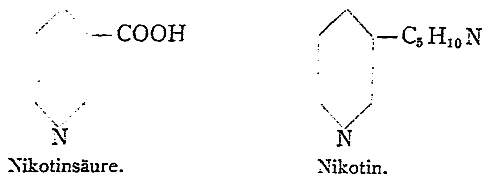
Das Nikotin ist eines der am stärksten physiologisch wirkenden Alkaloïde, seine Dämpfe erregen schon in geringer Menge Atembeschwerden.

---

[1] Posselt und Reimann, *Magazin für Pharmazie*, **24**, 138.
[2] Melsens, A. ch. [3] **9**, 465; A. **49**, 353.

Es ist eine zweisäurige Base und bildet Salze mit einem oder zwei Säureäquivalenten. Die Konstitution des Nikotins ist erst in der letzten Zeit erkannt worden und haben sich die Anschauungen über dasselbe seit wenigen Jahren vollkommen geändert.

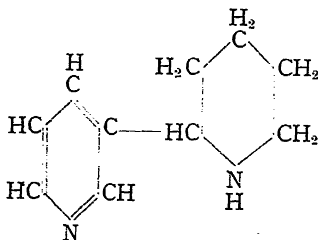
Das erste Licht auf den inneren Bau des Nikotins wurde durch sein Verhalten bei der Oxydation geworfen, wobei eine Säure von der Formel $C_6H_5NO_2$ erhalten wurde, die den Namen *Nikotinsäure* erhielt. Huber[1]) gelangte im Jahre 1867 durch Einwirkung von Chromsäure auf Nikotin zuerst zu derselben, später zeigten Weidel[2]) und Laiblin[3]), dafs Salpetersäure und Kaliumpermanganat gleicherweise einwirkten. Da die Nikotinsäure weiterhin als β-Picolincarbonsäure erkannt wurde, so stellt demnach das Nikotin ein Pyridinderivat dar, welches in der β-Stellung eine einzige Seitengruppe enthält:



Nikotinsäure. Nikotin.

Diese Gruppe $C_5H_{10}N$ wurde lange Zeit für einen Piperidinring gehalten, und was dieser Anschauung noch ein besonderes Gewicht verlieh, war die grofse Ähnlichkeit, die das Nicotin mit den Piperidylpyridinen darbot, die von Skraup & Vortmann und Weidel & Russo durch partielle Reduktion der Dipyridyle erhalten waren. (Seite 73).

So wurde das Nikotin als ein Piperidylpyridin von folgender Konstitution angesehen:

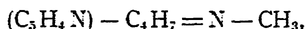


Gegen diese Konstitutionsauffassung sprechen aber mehrere neue

[1]) Huber, A. **141**, 271; B. **3**, 843.
[2]) Weidel, A. **165**, 328.
[3]) Laiblin, A. **196**, 129; B. **10**, 2136; **13**, 1212, 1996.

und entscheidende Experimente, von denen wir folgende besonders hervorheben wollen:

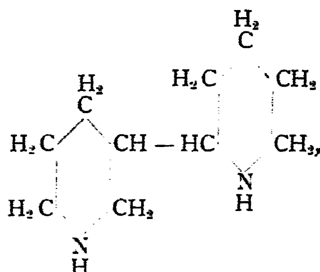
1. Blau[1]) und Herzig & Meyer[2]) fanden, dafs das Nikotin am Stickstoff eine Methylgruppe besitzt, da sein jodwasserstoffsaures Salz bei der Zersetzung die berechnete Menge Jodmethyl liefert. Seine Formel ist demnach aufzulösen in



$$(C_5H_4N) - C_4H_7 = N - CH_3,$$

wodurch jede Existenzmöglichkeit eines Piperidinringes im Nikotin-Molekül ausgeschlossen ist.

2. Durch Reduktion des α-β-Dipyridyls mittels Natrium und Amylalkohol erhielt Blau das *α-β-Dipiperidyl* (Seite 76)



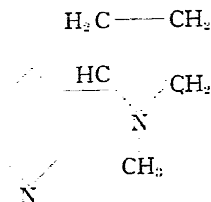
welche Verbindung sich aber mit dem Hexahydronikotin nicht identifiziert.

3. Nach der obigen alten Formel ist das Nikotin als eine tertiär-sekundäre Base anzusehen. Das Verhalten des Nikotins zu den Jodalkylen ist aber entschieden das einer bitertiären Base, wie aus den Versuchen von Kekulé & von Planta[3]), Stahlschmidt[4]), Pictet & Genequand[5]) und Pinner & Wolffenstein[6]) hervorgeht.

Pinner[7]) hat dann weiterhin diese Versuche so erweitert, dafs er daraus für das Nikotin eine neue Formel ableiten konnte, die heute allgemeine Anerkennung gefunden hat und die das Nikotin als ein *β-Pyridyl-α-N-Methylpyrrolidin* ansieht:

---

[1]) Blau, B. **24**, 326; **26**, 628, 1029; **27**, 2535; M. **13**, 330.
[2]) Herzig und Meyer, B. **27**, 319; M. **15**, 613.
[3]) Kekulé und von Planta, A. **87**, 2.
[4]) Stahlschmidt, A. **90**, 222.
[5]) Pictet und Genequand, B. **30**, 1117.
[6]) Pinner und Wolffenstein, B. **24**, 61, 1373; **25**, 1428.
[7]) Pinner, B. **25**, 2807; **26**, 292, 765; **27**, 2861, 18, 1932.



Nikotin.

Diese Formel findet auch durch die bisherigen Versuche zur Nikotinsynthese, die besonders von Pictet unternommen sind (Seite 157), ihre Bestätigung.

Die Beweispunkte dieser Pinner'schen Arbeiten sind folgende: Durch Einwirkung von Brom auf Nikotin entstehen zwei Verbindungen, das

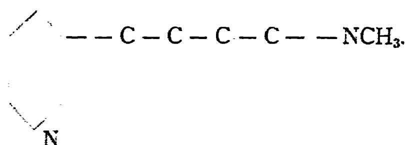
Dibromcotinin $C_5H_4N - C_5H_6Br_2NO$ und das
Dibromticonin $C_5H_4N - C_5H_4Br_2NO_2$.

Das Perbromid des bromwasserstoffsauren *Dibromcotinins* $C_{10}H_{10}N_2Br_2O . HBrBr_2$ bildet sich durch Bromzusatz zum Nikotin in essigsaurer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur und man erhält daraus durch Hinzufügen von schwefliger Säure und überschüssigem Kaliumcarbonat das freie Dibromcotinin. Dieses bildet farblose Prismen vom Schmelzpunkt 125°, in Säuren ist es leicht löslich, besitzt indessen keine alkalische Reaktion mehr, es stellt eine einsäurige tertiäre Base vor und verbindet sich demgemäfs nur mit einem Molekül Jodmethyl. Durch Oxydation der Base erhält man Nikotinsäure, was beweist, dafs der den Pyridinkern enthaltende Teil des Nikotinmoleküls unverändert geblieben ist, der andere Teil hingegen sowohl die beiden Bromatome als auch das Sauerstoffatom aufgenommen haben mufs.

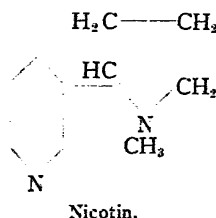
Durch Reduktion des Dibromcotinins mit Zinkstaub und verdünnter Salzsäure entsteht *Cotinin* $C_{10}H_{12}N_2O$. Dasselbe stellt eine strahlige krystallinische Masse dar vom Schmelzpunkt 50° und Siedepunkt 336°. Es ist ebenfalls eine einsäurige Base.

Das bromwasserstoffsaure *Dibromticonin* $C_{10}H_8Br_2N_2O_2HBr$ bildet sich durch Erhitzen von Nikotin in bromwasserstoffsaurer Lösung mit Brom auf 100°. Das freie Dibromticonin bildet körnige Krystalle Schmelzpunkt 196°, in Säuren wie in Alkalien und alkalischen Erden ist es löslich. Es ist ebenfalls eine einsäurige Base und bildet durch Oxydation Nikotinsäure. Durch Reduktion mit Zink in alkalischer Lösung entsteht *Monobromticonin* $C_5H_4N - C_5H_5BrNO_2$. Von ausschlaggebender Bedeutung für die Konstitutionserkenntnis des Nikotins waren die Einwirkungsprodukte von Barythydrat auf diese Bromnikotinverbindungen.

Das Dibromticonin zerfällt nämlich hierbei in Methylamin einerseits; in Nikotin und Malonsäure andrerseits. Aus diesem letzteren Abbau folgt folgende Atomgruppierung für das Molekül des Nikotins:

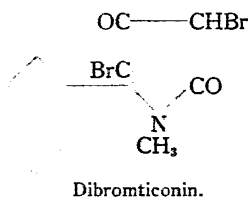


Diese Atomanordnung kann im Nikotin aber in keiner offenen Kette sein, denn sonst müfste es eine Aethylenbindung enthalten, wogegen sowohl das Brechungsvermögen des Nikotins spricht, als auch, dafs es Kaliumpermanganat in saurer Lösung nicht entfärbt. Demnach läfst sich für das Nikotin nur folgende Formel ableiten:



Nicotin.

und das Dibromticonin ist wahrscheinlich folgendermafsen zusammengesetzt:

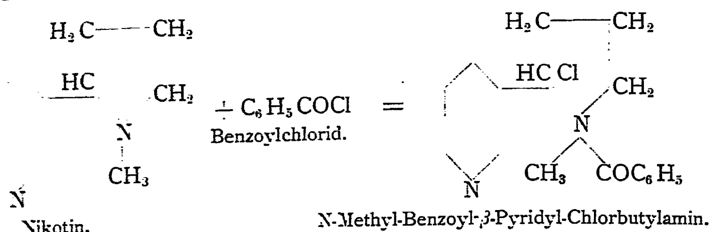


Dibromticonin.

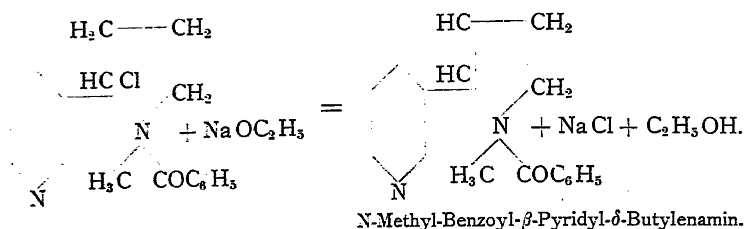
Die Nikotinformel von Pinner schien gut begründet und so war es um so überraschender, als Etard durch spätere Versuche die bitertiäre Natur des Nikotins wieder in Frage stellte und durch Einwirkung von Acetyl- respektive Benzoylchlorid zum Acetyl- und Benzoylnikotin gelangt sein wollte.

Deshalb nahm Pinner die Etard'schen Versuche wieder auf und gelang es ihm dabei nicht nur einen weiteren Beweis für die bitertiäre Natur des Nikotins zu geben, sondern auch für die Experimente Etard's die richtige Deutung zu finden.

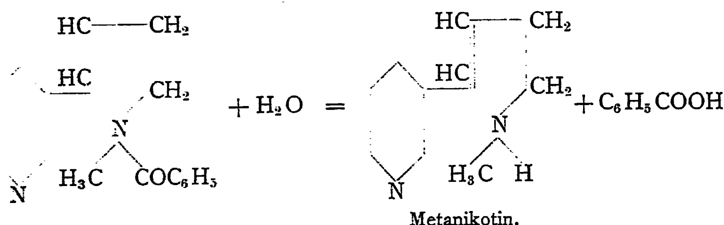
Pinner fand nämlich, bei Wiederholung der Etard'schen Versuche[1]), dafs durch Erhitzen von Benzoylchlorid mit Nikotin der Pyrrolidinring des Nikotins aufgespalten wird und so eine neue isomere Base entsteht, die ihrerseits in der That sekundär ist und mit Benzoylchlorid reagiert. Der Reaktionsverlauf dabei ist folgender:



Behandelt man dann diese letztere Verbindung mit Natriumaethylat, so wird ein Molekül Salzsäure daraus eliminiert:



und bei Entbenzoylierung der letzteren Base — durch zwölfstündiges Erhitzen mit der 4—5fachen Menge konzentrierter Salzsäure im Rohr bei 100° — entsteht die zu Grunde liegende Base, das *Metanikotin,* welches dem Nikotin isomer ist, aber ein sekundäres Stickstoffatom enthält.

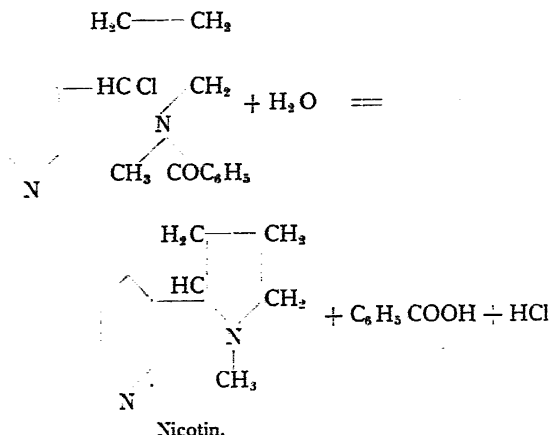


---

[1]) Etard, C. R. **97**, 1218; **117**, 170, 278. Bl. [2] **42**, 297; [3] **14**, 342.

Das Metanikotin unterscheidet sich vom Nikotin durch seinen höheren Siedepunkt, der bei 275—278° liegt, durch seine optische Inaktivität, da das asymmetrische Kohlenstoffatom des Nikotins im Metanikotin doppelt gebunden ist und durch die verschiedenen Eigenschaften seiner Salze. Das Metanikotin ist eine sekundäre Base und läfst sich demgemäfs leicht acetylieren und benzoylieren.

Das obige N-Methyl-Benzoyl-β-Pyridyl-Chlorbutylamin läfst sich andererseits wieder in Nikotin zurückverwandeln, wenn man dasselbe mit Salzsäure behandelt. Dadurch wird nämlich zuerst die Benzoylchloridgruppe abgespalten — nicht wie bei der Natriumaethylateinwirkung die Salzsäure, — und unter Ringbildung wird das Nikotin wieder zurückerhalten:



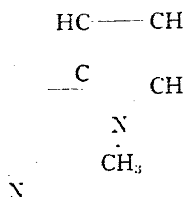
Nicotin.

Mit unserer Nikotinformel lassen sich nun auch eine ganze Reihe von Reaktionen erklären, für die früher der gemeinsame Zusammenhang durchaus fehlte.

Durch Einwirkung von schwachen Oxydationsmitteln, wie Ferricyankalium in alkalischer Lösung (Cahours und Etard[1]), durch Silberoxyd (Blau) oder durch essigsaures Silber (Tafel[2]), verliert das Nikotin vier Atome Wasserstoff und verwandelt sich in das Nicotyrin $C_{10}H_{10}N_2$, dem wir heute folgende Konstitution beilegen:

---

[1]) Cahours und Etard, C. r. **88**, 999; **90**, 275; **92**, 1079; Bl. [2] **33**, 951 **34**, 449.
[2]) Tafel, B. **25**, 1619.



Die Verbindung enthält also einen Pyrrolring. Cahours und Etard, die Entdecker dieser Base, nannten sie Isodipyridin, da man damals das Nicotin als eine Dipyridylverbindung ansah, während Blau in neuerer Zeit den Namen *Nicotyrin* dafür vorschlägt, um unseren geänderten Ansichten über die Konstitution des Nikotins Rechnung zu tragen.

Das Nicotyrin bildet eine farblose ölige Flüssigkeit Siedepunkt 280—281°, in Wasser wenig löslich; es riecht charakteristisch nach Morcheln. Optisch ist es inaktiv, da es kein asymmetrisches Kohlenstoffatom mehr enthält.

Als ungesättigte Verbindung addiert das Nicotin Wasserstoff. Mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor erhitzt, nimmt es zwei Atome Wasserstoff auf und geht in das *Dihydronikotin* $C_{10}H_{16}N_2$ über (von dem auffallend hoch angegebenen Siedepunkt 263—264° (Etard)), welches linksdrehend ist.

Durch Behandlung mit Natrium und Alkohol entsteht das Hexahydronikotin $C_{10}H_{20}N_2$ resp. Octohydronikotin $C_{10}H_{22}N_2$. Um das Studium dieser Verbindungen hat sich Blau besonders verdient gemacht (S. 75).

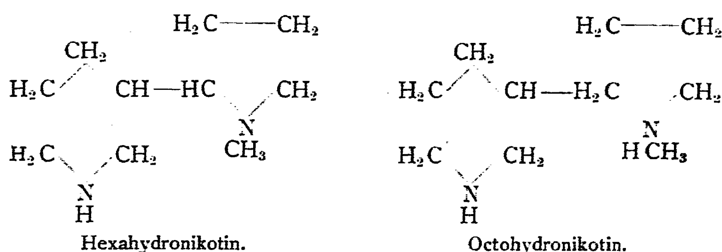
Das *Hexahydronikotin* $C_{10}H_{20}N_2$ wurde zuerst von Liebrecht[1]) dargestellt, von Blau aber erst rein erhalten. Dasselbe ist ein fester Körper, der bei Körpertemperatur schmilzt und bei 245° siedet, Piperidingeruch besitzt und in Wasser und Aether leicht löslich ist. Es stellt eine zweisäurige Base von sekundär tertiärer Natur vor und bildet demgemäfs ein Mononitrosoderivat.

Das *Octohydronikotin* $C_{10}H_{22}N_2$, das seine Bildung der Aufsprengung des Pyrrolidinringes verdankt, siedet bei 259—260° (Blau). Durch sein Verhalten zur salpetrigen Säure und Benzolsulfochlorid erweist es sich als eine bisekundäre Base.

Die Formelbilder für diese Hydronikotinverbindungen sind folgende:

---

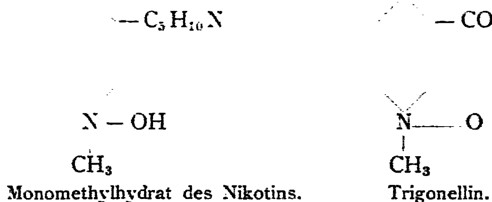
[1]) Liebrecht, B. **18**, 2969, **19**, 2587.



Hexahydronikotin. Octohydronikotin.

Der Pyrrolidinring giebt sich im Nikotin auch darin zu erkennen, dafs bei der Destillation des Nikotinchlorzinkdoppelsalzes mit Kalk aufser Pyridinbasen Pyrrol entsteht (Laiblin). Auch die Tabaksdestillationsrückstände in den Pfeifenköpfen zeigen mit einem Fichtenholzspan die Pyrrolreaktion.

Das Nikotin bildet zwei Monojodmethylate. Das eine dieser Isomeren entsteht beim direkten Zusammenbringen äquimolekularer Mengen Nikotin und Jodmethyl; das zweite wenn man zum Nikotin erst ein Molekül Jodwasserstoffsäure hinzufügt und dann Jodmethyl; es wird dabei das Jodmethyl an das schwächer basische Stickstoffatom gebunden. Durch Umwandlung dieses Jodmethylats in das Hydrat und durch Oxydation mittelst Kaliumpermanganat erhielten Pictet und Genequand[1]) das Trigonellin (S. 142).



Monomethylhydrat des Nikotins. Trigonellin.

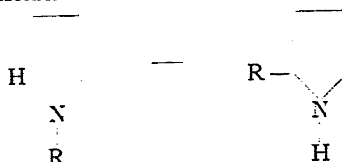
Diese Versuche zeigten ausserdem, dafs das Stickstoffatom des Pyridinringes weniger basisch ist als das andere, und dafs in den einfach sauren Salzen des Nikotins die Säure zuerst das Stickstoffatom der Gruppe $C_5H_{10}N$ sättigt.

Auch der Synthese des Nikotins sind wir durch geistreiche Versuche, die Pictet und Crépieux[2]) in jüngster Zeit angestellt haben, ein bedeutendes Stück näher gekommen.

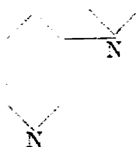
---

[1]) Pictet und Genequand, B. **30**, 2117.
[2]) Pictet und Crépieux, B. **28**, 1904; **31**, 2018.

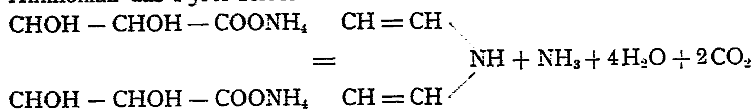
Durch Arbeiten von Ciamician[1]) ist es nämlich bekannt, dafs die Abkömmlinge des Pyrrols, die ein Kohlenstoffradikal am Stickstoff gebunden enthalten, bei stärkerem Erhitzen eine molekulare Umlagerung erfahren. Das Radikal verläfst dann das Stickstoffatom und wandert an ein α-Kohlenstoffatom:



Diese Reaktion wandten nun Pictet und Crépieux auf das N-β-Pyridyl-Pyrrol:

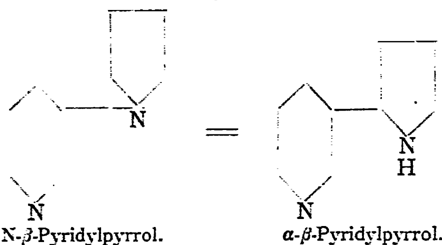


an, das sie durch trockene Destillation von schleimsaurem β-Aminopyridin in analoger Weise erhalten hatten, wie aus schleimsaurem Ammoniak das Pyrol selber entsteht:



$$\begin{array}{l} CHOH - CHOH - COONH_4 \\ CHOH - CHOH - COONH_4 \end{array} = \begin{array}{l} CH = CH \diagdown \\ CH = CH \diagup \end{array} NH + NH_3 + 4H_2O + 2CO_2$$

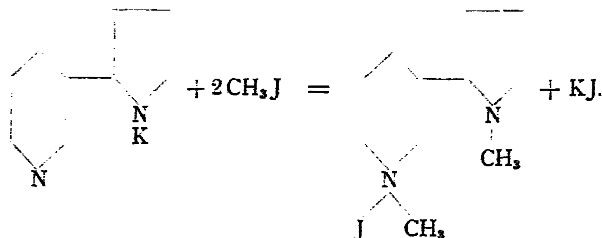
Dieses Pyridylpyrrol (Siedepunkt 251°) leiteten sie nun durch eine zur dunklen Rotglut erhitzte Röhre und erhielten auf diese Weise einen festen Körper, Schmelzpunkt 172°, welcher auf Grund der vorher besprochenen Reaktionen als α-β-Pyridylpyrrol zu betrachten ist:



N-β-Pyridylpyrrol. α-β-Pyridylpyrrol.

[1]) Ciamician, B. **18**, 1828; **20**, 698; **22**, 659, 2518.

Diese Verbindung besitzt sowohl basische wie saure Eigenschaften. Sie löst Kalium unter Wasserstoffzersetzung auf und bildet ein Salz damit, in welchem das am Stickstoff des Pyrrolringes haftende Wasserstoffatom durch Metall ersetzt ist. Erhitzt man nun diese Verbindung mit Jodmethyl, so wird das Kalium durch die Methylgruppe verdrängt und es addiert sich auch gleichzeitig ein Molekül Jodmethyl an den Stickstoff des Pyridinringes unter Bildung des Jodmethylats vom *N-Methyl-α-β-Pyridylpyrrol:*



Dieses Jodmethylat hat sich nun vollständig identifiziert mit dem des Nicotyrins. Durch dieses schöne Resultat findet auch zugleich die Konstitution des Nikotins als Links-Base des n-Methyl-α,β-Pyridylpyrrolidins ihre Bestätigung.

VI. Jaborandi-Alkaloïde.

Die Jaborandiblätter (Pilocarpus pennatifolius Lemaire, Familie der Rutaceen) enthalten drei Alkaloïde:

das *Pilocarpin* $C_{11}H_{16}N_2O_2$
das *Jaborin* $C_{11}H_{16}N_2O_2$
das *Pilocarpidin* $C_{10}H_{14}N_2O_2$.

Auch die Blätter verwandter Pilocarpus-Arten enthalten die dem obigen sehr nahestehende Alkaloïde (Paul und Cownley[1]). So wurden in Aracati Jaborandi und Pilocarpus spinatus das sogenannte *Pseudo-Pilocarpin* und *Pseudo-Jaborin* (Petit und Polonovski[2])), im falschen Jaborandi das Jaborandin (Parodi[3])) gefunden.

1. Pilocarpin.

Das Pilocarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2$ wurde 1875 von Hardy entdeckt und namentlich von Hardy und Calmels[4]), Chastaing[5]), Harnack und Meyer[6]) und Knudsen[7]) in seiner chemischen Konstitution untersucht. Man erhält es gewöhnlich als einen öligen Syrup, der im reinsten Zustande zwar krystallisiert, aber sehr zerfliefslich ist; es ist ebenso wie seine Salze rechtsdrehend. In Wasser, Alkohol ist es leicht löslich, in Aether wenig löslich.

In physiologischer Beziehung wirkt es schweifstreibend und erzeugt Speichelflufs, in gröfserer Menge nikotinartig giftig. Es wirkt dem Atropin entgegengesetzt, indem es die Augenpupille kontrahiert. Es ist recht auffallend, dafs das Pilocarpidin, welches dem Pilocarpin

---

[1]) Paul und Cownley (*Pharm. Journ. and Trans.*) **57**, 1.
[2]) Petit und Polonovski (*J. de Pharm. Chim.*) [6] **5**, 369, 430; **6**, 8; Bl. **17**, 553, 702.
[3]) Parodi, *Revista farmaceuta* **1875**, 3.
[4]) Hardy und Calmels, Bl. [2] **46**, 479; **48**, 220; C. r. **102**, 1116, 1251, 1562; **103**, 277; **105**, 68.
[5]) Chastaing, C. r. **94**, 223, 968; **97**, 1435; **100**, 1593; **101**, 507.
[6]) Harnack und Meyer, A. **204**, 67.
[7]) Knudsen, B. **25**, 2985; **28**, 1762.

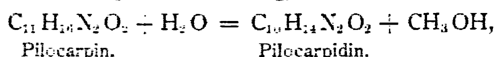
in der Droge oft beigemengt ist, gerade atropinartige Wirkungen zeigt. Die Pilocarpinforschung wurde bisher sehr dadurch erschwert, daſs die Base von Nebenalkaloïden kaum rein zu erhalten war und daſs sie auſserdem schon durch einfachste chemische Eingriffe in andere eng verwandte oder isomere Alkaloïde übergeht.

Erst in neuester Zeit (Merck [1], Petit und Polonovski) beginnt durch scharfe Fixierung ihrer physikalischen Konstanten, wie des Polarisationsvermögens und genauer Charakterisierung der verschiedensten Salze etc., die Untersuchung eine erfolgreichere zu werden.

Das Pilocarpin ist eine einsäurige tertiäre Base und enthält an einem der beiden Stickstoffatome eine Methylgruppe (Herzig und Meyer [2]). In Ätzalkalien löst es sich und benutzt man die Löslichkeit des Natronsalzes in Wasser, um das Pilocarpin von anderen nicht salzbildenden Nebenalkaloïden zu trennen. Durch eine konzentrierte Pottaschen-Lösung scheidet sich das Pilocarpin daraus als eine ölige Schicht wieder ab.

Das Pilocarpin verwandelt sich leicht in sein Isomeres, das *Jaborin*, schon beim Erhitzen auf 150° oder beim Eindampfen seiner sauren Lösungen auf dem Wasserbade.

Auch beim Kochen mit Wasser wird es verändert und zwar soll es dabei unter Verlust einer Methylgruppe in sein niederes Homologes, das *Pilocarpidin*, übergehen (Chastaing, Petit und Polonovsky);



$$C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O = C_{10}H_{14}N_2O_2 + CH_3OH,$$

Pilocarpin. Pilocarpidin.

Merck hingegen giebt in neuerer Zeit an, daſs dabei kein Pilocarpidin entstände, sondern daſs das Pilocarpin nur mehr oder weniger racemisiert würde.

Durch Einwirkung von Ätzalkali liefert das Pilocarpin Methylamin, Kohlensäure, Buttersäure und Pyridinbasen (Chastaing).

Die Untersuchungen von Hardy und Calmels haben folgende interessante Thatsachen zur Konstitution des Pilocarpins und Pilocarpidins geliefert.

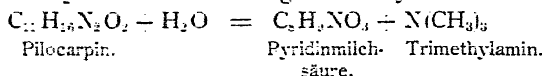
1. Das Pilocarpin löst sich in der Wärme in Alkalien und giebt Salze von der Zusammensetzung $C_{11}H_{17}N_2O_3M$. Diese Salze leiten sich also von einer Säure $C_{11}H_{18}N_2O_3$ ab, der *Pilocarpinsäure*, die sich vom Pilocarpin durch den Mehrgehalt eines Moleküls Wasser unterscheidet. Die Säure selbst läſst sich nicht in Freiheit setzen, da sie bei dem Versuch ihrer Darstellung unter Wasseraustritt in Pilocarpin wieder übergeht.

---

[1] Merck, *Berichte über das Jahr* 1896. *A. Pharm.* **236**, 141.
[2] Herzig und Meyer, **M. 15**, 613; **16**, 599.

2. Pilocarpinsaures Baryum liefert bei der Destillation eine einsäurige Base, das *Jabonin* $C_9H_{14}N_2$. Flüssigkeit vom Siedepunkt 235 bis 240°.

3. Beim Erhitzen mit Wasser oder Salzsäure spaltet sich das Pilocarpin in Trimethylamin und in die sogenannte *Pyridinmilchsäure*



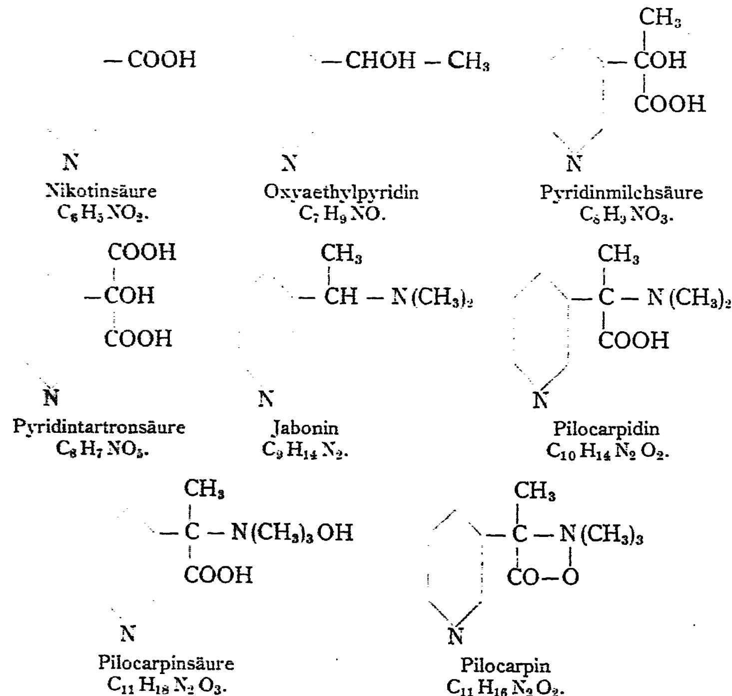
$$C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O = C_8H_9NO_3 + N(CH_3)_3$$

Pilocarpin. Pyridinmilchsäure. Trimethylamin.

4. Das Baryumsalz der Pyridinmilchsäure zersetzt sich bei der Destillation in Kohlensäure und in eine flüssige Base, von der Formel C_7H_9NO, *Oxyaethylpyridin* genannt.

5. Kaliumpermanganat bildet aus Pilocarpin zuerst *Pyridintartronsäure* $C_8H_7NO_5$, dann *Nikotinsäure*.

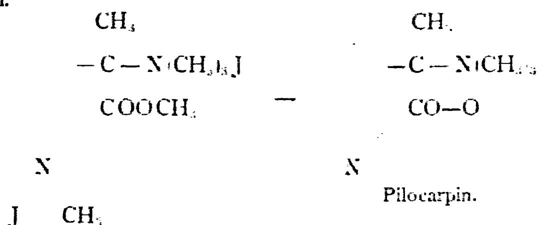
Diese verschiedenen Reaktionen lassen sich nach Hardy und Calmels durch folgende Konstitutionsformeln veranschaulichen:



Hardy und Calmels versuchten dann eine teilweise Synthese des Pilocarpins und des Pilocarpidins, indem sie von der Pyridinmilchsäure

ausgingen. Sie substituierten zuerst das alkoholische Hydroxyl der Pyridinmilchsäure durch ein Bromatom und erhitzten die so erhaltene *Pyridinbrompropionsäure* mit Trimethylamin, wobei sich Pilocarpidin bildet.

Dieses Pilocarpidin wurde in methylalkoholischer Lösung mit Jodmethyl und Kali erhitzt und der so erhaltene Körper (wahrscheinlich das Dijodmethylat des Methylpilocarpidins) lieferte ihnen dann bei der Weiterbehandlung mit übermangansaurem Silber Ameisensäure und Pilocarpin.



Dijodmethylat des Methylpilocarpidins. Pilocarpin.

Gegen diese Versuche von Hardy und Calmels, die die Konstitution des Pilocarpins zwar in eleganter Weise aufzuklären scheinen, sprechen andererseits sehr schwerwiegende Gründe.

Es ist damit nicht zu vereinigen, dafs Herzig und Meyer nur eine Methylgruppe am Stickstoff nachweisen konnten, auch gelang es Harnack nicht durch Jodmethyleinwirkung vom Pilocarpidin zum Pilocarpin zu gelangen und Merck, der diesen Versuch in neuerer Zeit wiederholt hat, giebt direkt an, dafs dabei eine andere Base wie Pilocarpin entstehe. Auch die Zersetzung, die das Pilocarpin durch Kochen mit Wasser oder Salzsäure erfahren soll, konnte von Merck nicht bestätigt werden.

Es ist ferner nicht zu unterschätzen, dafs Hardy und Calmels ihre Versuche teilweise mit zu geringen Substanzmengen vorgenommen und dadurch auch unzureichendes Analysenmaterial erhalten haben. Schliefslich gelangen die umfangreichen Untersuchungen, die Knudsen als Parallelversuche zu den Hardy und Calmels'schen Arbeiten ausgeführt hat, auch nicht zu einer Bestätigung der Formel von Hardy und Calmels.

2. Jaborin.

Das Jaborin $C_{11}H_{16}N_2O_2$ ist ein Isomeres des Pilocarpins. Es wurde 1880 aus den Jaborandi-Blättern von Harnack und Meyer [1]) neben

[1]) Harnack und Meyer, A. **204**, 67.

dem Pilocarpin gewonnen und entsteht beim Eindampfen der sauren Lösungen der letzteren Base.

Es ist wie auch alle seine Salze amorph, in Alkohol und Aether löst es sich leicht; in Wasser ist es weniger löslich wie das Pilocarpin. Seine physiologischen Eigenschaften nähern sich sehr dem Atropin, es bewirkt Pupillenerweiterung, übt also eine dem Pilocarpin entgegengesetzte Wirkung aus, wie es überhaupt direkt ein Gegengift des Pilocarpins ist.

Das Jaborin verliert ebenso wie das Pilocarpin durch Einwirkung von Alkalien oder Säuren eine Methylgruppe und setzt sich in das Pilocarpidin um.

3. Pilocarpidin.

Das Pilocarpidin $C_{10}H_{14}N_2O_2$ wurde 1887 von Harnack [1]) entdeckt und in der Rohbase vom Pilocarpin durch die gröfsere Wasserlöslichkeit seines salpetersauren Salzes getrennt. Die Base bildet eine zerfliefsliche krystallinische Masse von stark alkalischer Reaktion, die in Wasser ziemlich löslich ist, sich leicht in Alkohol und Chloroform löst, wenig in Aether und Benzol. Es ist, ebenso wie seine Salze rechtsdrehend. Seine physiologische Wirkung ist der des Pilocarpins ähnlich, nur schwächer.

Das Pilocarpidin ist eine tertiäre einsäurige Base, besitzt aber zugleich auch saure Eigenschaften und verbindet sich mit den Alkalien unter Salzbildung, die die allgemeine Formel $C_{10}H_{13}N_2O_2M$ haben und durch Kohlensäure zersetzt werden.

Mit Kali auf 200° erhitzt, entwickelt das Pilocarpidin Dimethylamin Merck [2])).

Es stellt das niedere Homologe des Pilocarpins vor. Wir sahen oben, dafs der Übergang des Pilocarpidins zum Pilocarpin durch Jodmethyl in alkalischer Lösung durchaus noch nicht sicher gestellt ist, wie auch die Überführung des Pilocarpins zum Pilocarpidin durch Erhitzen mit Wasser oder Säuren fraglich ist. Nach den Angaben von Herzig und Meyer [3]) enthält das Pilocarpidin keine Methylgruppe am Stickstoff, während das Pilocarpin nur eine besitzt, was die Synthese von Hardy und Calmels auch sehr unwahrscheinlich macht.

Beim Eindampfen einer sauren Pilocarpidinlösung entsteht ein neues Alkaloïd, das *Jaboridin* $C_{10}H_{12}N_2O_3$, welches im freien Zustand einen Syrup vorstellt, der in Wasser löslich ist; in Aether löst er sich schwieriger.

[1]) Harnack, A. **238**, 228.
[2]) Merck, *Bericht für* 1896.
[3]) Herzig und Meyer, M. **18**, 379; **19**, 56.

VII. Cytisin.

Das Cytisin wurde 1865 von Husemann und Marmé[1] in den Samen von *Cytisus Laburnum L.* aufgefunden. Man hat es aufserdem in verschiedenen anderen Arten von *Cytisus, Ulex, Genista, Sophora, Baptisia* und *Euchresta* angetroffen. Alle diese Pflanzen gehören zu den Papilionaceen (Plugge und Rauwerda[2]).

Die Formel des Cytisins ist $C_{11}H_{14}N_2O$ (Partheil[3]).

Es krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 152 bis 153° und sublimiert im Vacuum unzersetzt. In Wasser und Chloroform ist es leicht löslich, sehr wenig löslich in Aether und Benzol. Zur Darstellung des Cytisins benutzt man seine Löslichkeit in Chloroform. Die Salze des Cytisins krystallisieren gut.

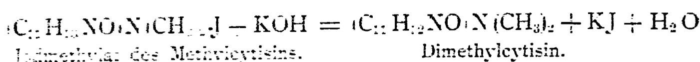
Das Cytisin ist eine zweisäurige Base, seine Reaktion ist stark alkalisch, ja es treibt sogar aus Ammoniaksalzen das Ammoniak aus und fällt die Oxyde der Schwermetalle aus ihren Salzlösungen. Es schmeckt bitter und ätzend und ist ein sehr heftiges Gift; das polarisierte Licht lenkt es nach links ab.

Mit der Aufklärung seiner chemischen Eigenschaften und seiner Konstitution haben sich besonders Plugge[4]), Partheil, Buchka und Magalhaes[5]) beschäftigt. Diese Forscher haben folgendes festgestellt:

Das Cytisin ist eine sekundär tertiäre Base; es besitzt am Stickstoff keine Methylgruppe (Herzig und Meyer[6]); es liefert eine Nitrosoverbindung (Nadeln, Schmelzpunkt 174°), und eine Monoacetylverbindung vom Schmelzpunkt 208°. Mit Jodmethyl bildet es das bitertiäre *Methylcytisin* $(C_{11}H_{13}NO) = NCH_3$ (Schmelzpunkt 184°), das weiterhin ein Monojodmethylat liefert $C_{11}H_{13}NO\,N(CH_3)_2J$. Beim Erhitzen dieses mit Kali bildet sich eine neue tertiäre Base, das *Dimethylcytisin:*

---

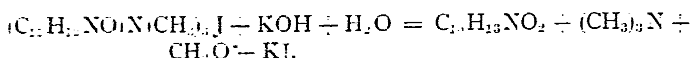
[1]) Husemann und Marmé *Zeitschrift für Chemie*, **1865**, 161; **1869**, 677.
[2]) Plugge und Rauwerda, A. Pharm. **234**, 685.
[3]) Partheil, B. **23**, 3201; **24**, 634; A. Pharm. **230**, 448; **232**, 161, 486. *Apotheker-Zeitung*, **10**, 903.
[4]) Plugge, A. Pharm., **229**, 48, 561; **232**, 444; **233**, 294, 430, 441.
[5]) Buchka und Magalhaes, B. **24**, 253, 674.
[6]) Herzig und Meyer, M. **18**, 379.



$$(C_{11}H_{13}NO)N(CH_3)_2J + KOH = (C_{11}H_{12}NO)N(CH_3)_2 + KJ + H_2O$$

Jodmethylat des Methylcytisins. Dimethylcytisin.

Dieses Letztere bildet wiederum ein Jodmethylat, das sich seinerseits durch Behandlung mit Kali spaltet in Trimethylamin, Formaldehyd und eine amorphe Base von der Zusammensetzung $C_{10}H_{13}NO_2$, deren Konstitution aber noch nicht festgestellt ist (Partheil).



$$(C_{11}H_{12}NO)N(CH_3)_3J + KOH + H_2O = C_{10}H_{13}NO_2 + (CH_3)_3N + CH_2O + KJ.$$

Bei der Einwirkung des Jodmethyls auf das Cytisin ist also nur das eine sekundäre Stickstoffatom beteiligt; aus der Passivität, welche das andere Stickstoffatom gegen Jodmethyl zeigt, folgt, dafs es weder in einem Pyridinringe steht noch auch an ein Alkyl gebunden sein kann. Brom bildet ein Dibromcytisin $C_{11}H_{12}Br_2N_2O$, Schmelzpunkt 63°. Das Cytisin enthält keine Methoxylgruppe; über Zinkstaub oder Natronkalk destilliert bildet es Pyrrol und Pyridinbasen. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat zerfällt es in Oxalsäure und Ammoniak.

Van de Moer[1] giebt neuerdings an, dafs sich Cytisin aus dem salzsauren Pilocarpin bildet, wenn man dasselbe in Chlorwasserlösung dem direkten Sonnenlichte aussetzt. Das *Pilocarpin* $C_{11}H_{16}N_2O_2$ unterscheidet sich in der Zusammensetzung vom Cytisin $C_{11}H_{14}N_2O$ allerdings nur durch den Mehrgehalt eines Moleküls Wasser, doch bedarf diese auffallende Beobachtung van de Moer's, die aufserdem nur in einer kurzen Mitteilung erschienen ist, der weiteren Bestätigung. Ein positiver Grund, der gegen die Anschauung van de Moer's spricht, ist der, dafs das Cytisin abweichend vom Pilocarpin keine Methylgruppe besitzt.

Das Cytisin hat sich mit verschiedenen Alkaloïden identisch erwiesen, denen man früher besondere Namen beigelegt hatte, so mit dem Ulexin[2]) (Ulex europaeus), mit Baptitoxin (Baptisia tinctoria) (Plugge) und mit Sophorin (Sophora tomentosa).

---

[1]) van de Moer, *Berichte der Deutschen pharmaceutischen Gesellschaft* 5, 257.

[2]) Gerraro, *Pharm. Journal and Trans.* 1886 [3] XIII, 101.

VIII. Sparteïn.

Das Sparteïn $C_{15}H_{26}N_2$ wurde 1851 von Stenhouse[1]) im Besenginster *(Spartium scoparium L.)* einer Leguminose aufgefunden. Dieses Alkaloïd ist eine Flüssigkeit von öliger Konsistenz, Siedepunkt 288° (311° nach Bamberger[2])), schwerer als Wasser und darin wenig löslich. Sein Geruch ist schwach, etwas an Nikotin erinnernd; der Geschmack sehr bitter. Das Sparteïn wirkt besonders auf die Herzthätigkeit regulierend ein, und hat es darum bei Chloroformierung von Herzkranken Verwendung gefunden. Es ist optisch linksdrehend. In Benzol ist es unlöslich, in Wasser sehr wenig löslich, in Alkohol, Aether und Chloroform löst es dagegen leicht.

Wir sind noch weit davon entfernt, seine Konstitution zu kennen. Wir wissen nur, dafs es eine zweisäurige bitertiäre Base ist (Mills[3])) und dafs es einen Pyridinring enthält. Pyridinbasen entstehen nämlich aus dem Sparteïnsulfat bei der Destillation der Base über Zinkstaub (Ahrens[4])) und bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat (Bernheimer[5]) und Bamberger). Hierbei bildet sich eine Säure, die über Kalk destilliert Pyridin liefert, neben einer gröfseren Menge von Oxal- und Ameisensäure. Schliefslich läfst sich auch aus dem Sparteïn Pyridin erhalten beim Erhitzen des Alkaloïds mit Silberoxyd (Peratoner[6])).

Das Sparteïn ist eine ungesättigte Verbindung; durch Zinn und Salzsäure wird es in *Dihydrosparteïn* $C_{15}H_{28}N_2$ verwandelt. Dieses ist eine schwere Flüssigkeit, in Wasser wenig löslich, von sekundärer Konstitution. Siedepunkt 281–284°.

Ahrens will durch Erhitzen des Sparteïns mit Jodwasserstoffsäure bei 200° Abspaltung von Jodmethyl und die Bildung einer sekundären

---

[1]) Stenhouse, *Philosophical Transactions*, **1851** [2] 422; A. **78**, 15.
[2]) Bamberger, A. **235**, 368.
[3]) Mills, A. **125**, 71.
[4]) Ahrens, B. **20**, 2218; **21**, 825; **24**, 1095; **25**, 3607; **26**, 3035; **30**, 195.
[5]) Bernheimer, G. **13**, 451.
[6]) Peratoner, G. **22**, 555.

Base $C_{14}H_{24}N_2$ beobachtet haben; Herzig und Meyer [1]) gelang es aber nicht eine Methylgruppe am Stickstoff nachzuweisen.

Das Sparteïn ist gegen Oxydationsmittel sehr empfindlich und hat Ahrens durch Einwirkung einer Reihe solcher, wie Chlorkalk, Wasserstoffsuperoxyd, Bleisuperoxyd, Silberoxyd, Quecksilberoxyd etc. verschiedene Produkte erhalten, die aber zur tieferen Konstitutionserkennung des Sparteïns nichts beigetragen haben. Die hauptsächlichsten dieser Verbindungen sind:

1. Das *Dehydrosparteïn* $C_{15}H_{24}N_2$. Flüssigkeit vom Siedepunkt 314—315°.

2. *Oxysparteïn* $C_{15}H_{24}N_2O$ [$C_{14}H_{23}N_2(COH)$?] Nadeln, Schmelzpunkt 83—84°. Eine zweisäurige Base mit aldehydischen Eigenschaften. Durch Phosphoroxychlorür wird es unter Austritt eines Moleküls Wasser in eine flüchtige Base $C_{15}H_{22}N_2$ umgewandelt.

3. Zwei isomere Basen von der Zusammensetzung $C_{15}H_{26}N_2O$. Ölige Flüssigkeit.

4. *Dioxysparteïn* $C_{15}H_{24}N_2O_2$ ($C_{15}H_{22}N_2[OH]_2$?). Prismen, Schmelzpunkt 128—129°. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure entsteht Dehydrosparteïn.

5. *Trioxysparteïn* $C_{15}H_{24}N_2O_3$, einsäurige Base, krystallisiert; ist aber leicht zerfliefslich.

---

[1]) Herzig und Meyer, M. **15**, 613; **16**, 599.

IX. Alkaloide der Lupinensamen.

Die Samen der gelben Lupine (*Lupinus luteus L.*) Familie der Leguminosen enthalten vor oder nach ihrer Keimung eine sehr grofse Zahl von Verbindungen: Eiweifsstoffe (bis zu 49%), ein Glykosid von der Formel $C_{29}H_{32}O_{16}$, Säuren (Apfelsäure, Citronensäure, Oxalsäure) und eine ganze Reihe basischer Verbindungen, die meistens Zerfallprodukte von Eiweifskörpern sind: Asparagin, (17—19%), Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Arginin, Cholin, Xanthin, Hypoxanthin, *Lupinin, Lupinidin* etc. Wir werden uns hier nur mit den beiden letzteren Alkaloïden beschäftigen, die sich von den andern scharf unterscheiden. Sie finden sich nur in der gelben und schwarzen Lupine (*Lupinus niger*) (Schmidt und Berend[1]); während die Samen der weifsen Lupine (*Lupinus albus L.*) zwei andere Alkaloïde, das *Rechts-Lupanin* und das *inaktive Lupanin* enthalten. In dem Samen der blauen Lupine (*Lupinus angustifolius L.*) ist nur das Rechts-Lupanin aufgefunden, das sich auch in der perennierenden Lupine (*Lupinus perennis*) neben einer kleinen Menge eines andern Alkaloïds vorfindet (Schmidt und Davis[2]). Die perennierende Lupine zeigt den höchsten Alkaloïdgehalt (1,18%) (Schmidt und Gerhard[3]).

1. Lupinin.

Das Lupinin ist schon seit dem Jahre 1835 bekannt, wo es Cassola[4]) auffand; es wurde dann in mehr oder minder reinem Zustande von verschiedenen Forschern untersucht, schliefslich 1881 von Baumert[5]) als $C_{21}H_{40}N_2O_2$ erkannt und in seinen Eigenschaften gut beschrieben.

Das Lupinin stellt danach eine krystallinische Substanz vor, die bei 67—68° schmilzt und im Wasserstoffstrom unzersetzt bei 255—257°

---

[1]) Schmidt und Berend, A. Pharm. **235**, 262.
[2]) Schmidt und Davis, A. Pharm, **235**, 192, 218, 229.
[3]) Schmidt und Gerhard, A. Pharm. **235**, 342.
[4]) Cassola, A. **13**, 308.
[5]) Baumert, B. **14**, 1150, 1321, 1880, 1882; **15**, 631, 1951; A. **214**, 361; **224**, 313.

destilliert. Es besitzt einen angenehmen, fruchtähnlichen Geruch, einen sehr bitteren Geschmack und ist nur schwach giftig. In Wasser, Alkohol und Äther ist es leicht löslich, und mit Wasserdämpfen flüchtig.

Das Lupinin ist eine zweisäurige und bitertiäre stark linksdrehende Base und scheint keine Methylgruppe am Stickstoff zu besitzen. Es enthält zwei Hydroxylgruppen und giebt mit Acetylchlorid eine diacetylierte Verbindung. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 180—200° verliert es nach einander erst ein dann zwei Moleküle Wasser und verwandelt sich dabei in das *Anhydrolupinin* $C_{21}H_{38}N_2O$, — ein nach Schierling unangenehm riechendes Öl, das nicht unzersetzt destilliert — dann in das *Dianhydrolupinin* $C_{21}H_{36}N_2$, eine Flüssigkeit, die bei 220° siedet.

2. Lupinidin.

Das Lupinidin $C_8H_{15}N$ wurde ebenfalls von Baumert[1]) untersucht. Es ist eine ölige, leicht oxydable Base von tertiärem Charakter, schwerer wie Wasser und mit Wasserdämpfen flüchtig. In kaltem Wasser ist es löslicher wie in heifsem; in Alkohol und Äther löst sich das Lupinidin leicht. Sein Geruch ist coniinähnlich, im Geschmack ist es bitter; es ist ein schwaches Gift von curareähnlicher Wirkung. Die Salze des Lupinidins sind ebenso wie die vom Lupinin linksdrehend.

3. Rechts-Lupanin.

Dieses Alkaloïd $C_{15}H_{24}N_2O$ wurde 1885 von Hagen[2]) in dem Samen der blauen Lupine entdeckt; es findet sich auch in denen der weifsen und perennierenden.

Mit seinem Studium haben sich Soldaini[3]), Schmidt und Siebert[4]) und Schmidt und Davis beschäftigt. Der erste dieser Forscher beschrieb das Alkaloïd als eine gelbliche syrupöse Substanz. Schmidt und Davis gelang es indes das Rechts-Lupanin durch Krystallisation aus Ligroin in Form von Nädelchen zu erhalten, die bei 44° schmelzen. Es ist in kaltem Wasser leicht löslich, scheidet sich aber beim Erhitzen der Lösung wieder aus; Alkohol, Äther, Chloroform und Ligroin lösen es leicht. Es läfst sich nicht destillieren, die freie Base und ihre Salze sind rechtsdrehend. Es schmeckt bitter und ist giftig.

Das Lupanin ist eine starke, einsäurige und tertiäre Base, es schliefst nach den bisherigen Angaben keine Methoxyl-, Carbonyl-, Hydro-

[1]) Baumert, A. **224**, 321; **225**, 365; **227**, 207.
[2]) Hagen, A. **230**, 367.
[3]) Soldaini, A. Pharm. **230**, 61; **231**, 321, 481; G. **23** (1) 143; **25** (1) 352; **27** (2) 191.
[4]) Schmidt und Siebert, A. Pharm. **229**, 531.

xyl-, Keto- oder Aldehyd-Gruppe ein, am Stickstoff steht keine Methylgruppe. Mit Natrium und Alkohol behandelt, addiert es 4 und 6 Atome Wasserstoff (Soldaini), was Callsen[1]) indes bestreitet. Längere Einwirkung von Alkali zersetzt es unter Bildung von Ammoniak, einem Kohlenwasserstoff und einer Base C_7H_9N, welche wahrscheinlich ein Dimethylpyridin vorstellt. Auch bei der Destillation über Natronkalk entsteht neben Ammoniak eine Pyridinbase.

Das Lupanin wird durch Brom in alkoholischer Lösung nach folgender Gleichung zersetzt:



$$C_{15}H_{24}N_2O + H_2O = C_8H_{15}NO + C_7H_{11}NO.$$

Von den beiden so entstehenden Basen ist besonders die erstere gut untersucht; sie ist mit dem Tropin isomer, hat tertiäre Basennatur und erfährt durch Salzsäureeinwirkung eine Wasserabspaltung, indem sie in die Base $C_8H_{13}N$ übergeht. Die beiden Spaltbasen enthalten je eine Hydroxylgruppe, nachweisbar durch ihre Acetylverbindungen (Schmidt und Davis). Da das Rechts-Lupanin aber kein Hydroxyl hat, so dürfte seine Formel aufzulösen sein in



$C_8H_{14}N$



O



$C_7H_{10}N$

4. Inaktives Lupanin.

Dieses Alkaloïd $C_{15}H_{24}N_2O$ wurde von Soldaini 1892 entdeckt und von Schmidt und Davis untersucht. Es findet sich in den Mutterlaugen des Rechts-Lupanins und krystallisiert aus Ligroin in Nadeln vom Schmelzpunkt 99°. In Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und Ligroin ist es leicht löslich. Seine Reaktion ist stark alkalisch, es ist eine einsäurige tertiäre Base. Beim Erhitzen desselben entwickeln sich Pyridin ähnlich riechende Dämpfe.

Das inaktive Lupanin ist eine racemische Verbindung, welche sich auch aus gleichen Teilen Rechts- und Links-Lupanin bildet.

Bei der Darstellung seines rhodanwasserstoffsauren Salzes erhielten Schmidt und Davis zwei durch ihre Hemiedrie von einander sich unterscheidende Krystalle vom Schmelzpunkt 188°. Diese wurden von einander ausgelesen und dann durch Alkali zerlegt. So entstanden zwei optisch aktive Basen, die sich nur durch ihr Vorzeichen von einander unterschieden. Die Rechts-Modifikation zeigte sich dabei identisch mit dem aus den Lupinen gewonnenen Rechts-Lupanin.

[1]) Callsen, Inaugural-Dissertation 1898, Marburg.

X. Alkaloïde der Solanaceen.

Mehrere Pflanzen aus der Familie der Solanaceen sind durch den Gehalt einiger sehr giftiger Alkaloïde ausgezeichnet, welche in ihren Eigenschaften und ihrer chemischen Konstitution einander sehr nahe stehen. Diese Pflanzen sind:

Die Tollkirsche (*Atropa belladonna* L.)
Das Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger* L. *und H. albus* L.)
Der Stechapfel (*Datura strammonium* L.)
Duboisia myoporoides R. Br.

und verschiedene Species der *Scopolia*-Gattung. Die Solanaceenalkaloïde finden sich in allen Teilen der Pflanze vor, aber vorzugsweise in den Samen und Wurzeln; übrigens ist die vorkommende Alkaloïdmenge keine bedeutende und beträgt nie mehr als 0,6 %.

Die Basen in den Solanaceen waren lange Zeit schwer auseinanderzuhalten, da sie sich alle sehr ähnlich verhalten und aufserdem leicht in einander übergehen. Heute können wir wohl als sicher die Existenz von folgenden sieben Alkaloïden als feststehend annehmen.

1. Atropin	$C_{17}H_{23}NO_3$
2. Hyoscyamin	„
3. Pseudohyoscyamin	„
4. Hyoscin	„
5. Atropamin	$C_{17}H_{21}NO_2$
6. Belladonnin	„
7. Scopolamin (Atroscin)	$C_{17}H_{21}NO_4$

Von diesen sieben Alkaloïden finden sich in allen oben genannten Pflanzen das Atropin, das Hyoscyamin, das Scopolamin; das Atropin kommt besonders in den Beeren der Tollkirsche vor, während das Hyoscyamin und das Scopolamin sich vorzugsweise in den Samen des Bilsenkrauts finden. Das Atropamin und das Belladonnin sind bisher nur aus der Tollkirsche gewonnen worden; das Pseudo-

hyoscyamin hat man in der Duboisia myoporoides beobachtet, das Hyoscin im Bilsenkraut.

1. Atropin.

Das Atropin wurde im Jahre 1831 fast gleichzeitig von Mein[1]) und von Geiger und Hesse[2]) in der Wurzel der Tollkirsche entdeckt. Es krystallisiert aus Alkohol und Chloroform in Prismen vom Schmelzpunkt 115—116°; in diesen beiden Lösungsmitteln ist es leicht löslich, weniger leicht in Äther und Benzol und schwer löslich in kaltem Wasser. Seine Lösungen schmecken scharf und bitter und sind ohne Wirkung auf das polarisierte Licht. Es ist ein starkes Gift und verdankt seine weitverbreitete medizinische Anwendung seiner Eigenschaft, die Pupille zu erweitern (Mydriasis).

Das Atropin entsteht auch, wie Will[3]) und Schmidt[4]) gefunden haben, aus seinem Stereoisomeren, dem Hyoscyamin, beim Erhitzen dieses unter Luftabschlufs auf 110° oder aus seiner alkoholischen Lösung beim blofsen Stehen durch Zusatz einiger Tropfen Alkali, wie auch schon beim längeren Aufbewahren für sich (Hesse[5])). Wahrscheinlich ist diese Umwandlung blofs eine Racemisierung, da die Struktur der beiden Alkaloïde, wie wir weiter unten sehen werden, die gleiche ist und sich nach Ladenburg[6]) nur darin unterscheiden, dafs das Hyoscyamin die Linksmodifikation ist und das Atropin die racemische Form vorstellt. Die Spaltung dieses letzteren ist bisher noch nicht ausgeführt.

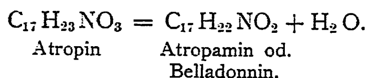
Die Leichtigkeit der Umwandlung des Hyoscyamins in Atropin liefs sogar Will[3]) annehmen, dass das letztere überhaupt nicht in der Pflanze ursprünglich vorkommt, sondern dafs es sich erst durch die Behandlung, welche zur Extraktion und Reinigung der Alkaloïde vorgenommen werden, bildet, da es doch dabei wiederholt mit Alkali in Berührung kommt und mehr oder weniger auch erhitzt wird. In der That kann man wohl annehmen, dafs das Hyoscyamin dabei eine teilweise Umwandlung in Atropin erfährt, aber die Untersuchungen mehrerer Chemiker wie auch insbesondere diejenigen von Schmitt und Schütte[7]) berechtigen uns doch dazu die Existenz des Atropins neben der des Hyoscyamins in der Pflanze anzunehmen.

---

[1]) Mein, A. **6**, 67.
[2]) Geiger und Hesse, A. **7**, 269.
[3]) Will, B. **21**, 1717, 2777.
[4]) Schmidt, B. **21**, 1829.
[5]) Hesse, A. **309**, 75.
[6]) Ladenburg, B. **21**, 3065.
[7]) Schmidt und Schütte, A. Pharm. **229**, 492.

Das Atropin seinerseits läfst sich unter dem Einflufs verschieder Agentien unter Austritt eines Moleküls Wasser in andere Alkaloïde u wandeln. So beobachtete im Jahre 1882 Pesci[1]), dafs das Atroŗ durch rauchende Salpetersäure in eine Base übergeht, die er *Apoatroŗ* nannte und welche später mit dem natürlichen *Atropamin* identisch b funden wurde. Dieselbe Umwandlung findet auch nach Angaben v Hesse[2]) statt durch Behandlung mit kalter Schwefelsäure oder n Essigsäure- und Phosphorsäureanhydrid.

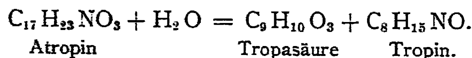
Erhitzt man Atropin auf 130°, so erfährt dasselbe eine Wass abspaltung in etwas anderer Richtung, indem sich ein gewisser Ant in Belladonnin umwandelt (Hesse[3])):



$$C_{17}H_{23}NO_3 = C_{17}H_{22}NO_2 + H_2O.$$

Atropin — Atropamin od. Belladonnin.

Das Atropin ist eine tertiäre Base. Es besitzt eine Hydroylgrup Schmidt[3]) und eine am Stickstoff befindliche Methylgruppe (Herzig u Meyer[4])). Es ist auch gleichzeitig ein Ester, denn wie Kraut[5]) u Lossen[6]) schon im Jahre 1863 gezeigt haben, wird es durch Kali, Ät baryt oder Salzsäure verseift, indem es in eine Säure, in die inakti *Tropasäure* und in ein Alkamin, das *Tropin*, gespalten wird:



$$C_{17}H_{23}NO_3 + H_2O = C_9H_{10}O_3 + C_8H_{15}NO.$$

Atropin — Tropasäure — Tropin.

Diese Verseifung des Atropins ist zur Konstitutionsbestimmur der Solanaceenalkaloïde von grundlegender Bedeutung geworden.

Bei längerer Einwirkung dieser verseifenden Reagentien erleid die Tropasäure selbst eine Wasserentziehung und es entsteht ein G misch von *Atropasäure*, $C_9H_8O_2$ und *Isatropasäure* $C_{18}C_{16}O_4$. Wer andrerseits bei der Einwirkung von Salzsäure die Temperatur auf 18 steigt, so verliert auch das Tropin ein Molekül Wasser und geht es i das *Tropidin* $C_8H_{13}N$ über.

Die teilweise Synthese des Atropins wurde im Jahre 1879 vo Ladenburg[7]) ausgeführt durch Erhitzen von tropasaurem Tropin m verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad. Es findet dabei eine de obigen Reaktion entgegengesetzte statt, welche durch dieselbe Gleichun

---

[1]) Pesci, G. **12**, 285, 329.
[2]) Hesse, A. **277**, 290.
[3]) Schmidt, A. Pharm. **232**, 409.
[4]) Herzig und Meyer, B. **27**, 319; M. **15**, 613.
[5]) Kraut, A. **128**, 273; **133**, 87; **148**, 236.
[6]) Lossen, A. **131**, 43; **138**, 230.
[7]) Ladenburg, B. **12**, 941.

nur im umgekehrten Sinne ihren Ausdruck findet. Das Tropin und die Tropasäure vereinigen sich unter Verlust der Elemente eines Moleküls Wassers zum Atropin.

Ladenburg hat auch durch Verknüpfung anderer Säuren mit dem Tropin eine ganze Reihe ähnlicher Ester, die er *Tropeïne* nannte, dargestellt und von denen einige wie das Atropin mit mydriatischen Eigenschaften begabt sind.

2. Hyoscyamin.

Das Hyoscyamin wurde 1833 von Geiger und Hesse[1]) aus dem Bilsenkraut erhalten; neuerdings ist es auch im *Hyoscyamus muticus* von Dunstan und Brown[2]) und in der *Mandragora*-Wurzel von Thoms und Wentzel[3]) aufgefunden. Seine Eigenschaften sind denen des Atropins sehr ähnlich.

Es krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 108,5°, welche sich in Alkohol sehr leicht lösen und in Äther weniger leicht löslich sind; die Löslichkeit in Wasser ist etwas gröfser wie die des Atropins. In seinem scharfen und durchdringenden Geschmack gleicht es dem Atropin, auch seine physiologischen Eigenschaften sind dieselben. Der Hauptunterschied beider Alkaloïde beruht in der optischen Aktivität des Hyoscyamins, welches stark linksdrehend ist im Gegensatz zu dem inaktiven Atropin; nach Angaben von Hesse vermindert sich das Drehungsvermögen des Hyoscyamus aber schon beim längeren Aufbewahren.

Durch wasserentziehende Mittel wird das Hyoscyamin in Atropamin und Belladonnin übergeführt, welche Alkaloïde sich mit denjenigen identifizieren, welche bei der analogen Behandlung des Atropins entstehen (Hesse[4]), Schmidt[5])).

Das Hyoscyamin wird durch Barytwasser und durch Alkalien verseift. Höhn und Reichardt[6]), welche diese Spaltung im Jahre 1871 zuerst beobachtet hatten, gaben den beiden Spaltungsprodukten die Namen *Hyoscinsäure* und *Hyoscin*. Ladenburg[7]) zeigte dann weiterhin, dafs die Hyoscinsäure sich mit der inaktiven Tropasäure und das Hyoscin mit dem Tropin identifizierte und er erhielt auch demgemäfs durch Behandlung eines Gemenges der beiden mit verdünnter Salzsäure kein Hyoscyamin sondern Atropin.

---

[1]) Geiger und Hesse, A. **7**, 270; Dunstan und Brown, Soc. **75**, 72.
[2]) Thoms und Wentzel, B. **31**, 2 31.
[3]) Hesse, A. **309**, 75.
[4]) Hesse, A. **277**, 290.
[5]) Schmidt, A. Pharm. **232**, 409.
[6]) Höhn und Reichardt, A. **157**, 98.
[7]) Ladenburg B. **13**, 109 254, 607; A. **206**, 286.

Die Erklärung für dieses Verhalten wurde 1883 von Merck[1]) gegeben. Indem er nämlich die Verseifung des Hyoscyamins mit heiſsem Wasser vornahm, erhielt er neben dem Tropin eine aktive, nach links drehende Tropasäure. Diese links drehende Tropasäure ist das direkte Verseifungsprodukt des Hyoscyamins: findet aber die Verseifung in saurer oder alkalischer Lösung statt, so racemisiert sich die aktive Säure. Es ist also danach nicht mehr auffallend, daſs sich dann durch ihre Vereinigung mit Tropin nur Atropin bildet.

Diese Beobachtung scheint also nur unsere Seite 173 gegebene Ansicht zu bestätigen, nach der das Hyoscyamin die Linksmodifikation des Atropins wäre. Der folgende Versuch zeigt indessen, daſs die Beziehung, welche zwischen diesen beiden Alkaloïden besteht, doch nicht so einfach ist wie man es danach eigentlich annehmen könnte. Ladenburg und Hundt[2]) gelang es nämlich im Jahre 1889 die inaktive Tropasäure durch Krystallisation ihres Chininsalzes zu spalten. Die so erhaltene links drehende Säure sollte also mit der von Merck erhaltenen identisch sein, da in der Tropasäure, wie wir weiter unten sehen werden, nur *ein* asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten ist. Nun erhielten Ladenburg und Hundt durch Vereinigung dieser linksdrehenden Säure mit inaktivem Tropin ein *Linksatropin,* welches, wenn auch dem Hyoscyamin sehr ähnlich, doch nicht identisch mit demselben war.

Man muſs also den Schluſs ziehen, daſs die stereochemische Isomerie der beiden Alkaloïde nicht allein ihren Sitz in dem sauren Teil des Molekühls — der Tropasäure — hat, sondern auch in dem basischen Teil, welchen das Tropin vorstellt und der, wie wir weiter unten sehen werden, nicht weniger als drei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält. Es ist also sehr leicht möglich, daſs das bei der Verseifung des Hyoscyamins erst zu entstehende basische Produkt kein inaktives, sondern ein aktives Tropin ist, das sich erst während der Behandlung racemisiert: man würde also möglicherweise durch Vereinigung dieses aktiven Tropins mit Linkstropasäure zur Darstellung des Hyoscyamins gelangen können.

3. Pseudohyoscyamin.

Dieses noch wenig bekannte Alkaloïd wurde 1892 aus der *Duboisia myoporoides* von Merck[3]) gewonnen. Es krystallisiert aus einem Gemisch von Äther und Chloroform in Nadeln vom Schmelzpunkt 133—134°; in

---

[1]) Merck, A. Pharm. **231**, 115.
[2]) Ladenburg und Hundt, B. **22**, 2590.
[3]) Merck, A. Pharm. **231**, 115.

Alkohol und Chloroform ist es leicht löslich, während es sich in Wasser und in Äther nur schwierig löst. Das Pseudohyoscyamin ist linksdrehend; in physiologischer Beziehung wirkt es mydriatisch und ist wenig giftig.

Bei der Verseifung mittelst Baryt entsteht Tropasäure und eine Base $C_8H_{15}NO$, die aber vom Tropin verschieden ist.

4. Hyoscin.

Ladenburg[1]) gab diesen Namen einem Alkaloïd, welches er bei der Verarbeitung von Bilsenkrautsamen aus der Mutterlauge des Hyoscyamins isoliert hatte. Mit den vorher besprochenen Alkaloïden $C_{17}H_{23}NO_3$ soll es isomer sein; es wirkt mydriatisch. Die freie Base erwies sich als eine zähe syrupöse Masse, die besonders durch ihr krystallisiertes Goldsalz vom Schmelzpunkt 198° charakterisiert ist.

Bei der Spaltung mit Alkalien zerfiel das Hyoscin in Tropasäure und in eine Base $C_8H_{15}NO$, die sich vom Tropin unterschied und deshalb *Pseudotropin* genannt wurde. (Seite 207.)

Schmidt[2]) glaubt jedoch das Hyoscin mit dem aus der Wurzel von *Scopolia atropoides* gewonnenen *Scopolamin* $C_{17}H_{21}NO_4$ (Seite 179) identisch und Hesse[3]) spricht sich sogar bestimmt dahin aus, dafs das Ladenburg'sche Hyoscin die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ habe. Im übrigen teilt er aber auch seinem Hyoscin die von Ladenburg beobachteten Eigenschaften zu.

Die Frage nach der Existenzberechtigung des Hyoscins hat zwischen den eben erwähnten drei Forschern Veranlassung zu lebhaften Diskussionen gegeben.

Das Hyoscin von der veränderten Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ kann nun bei der Spaltung kein Pseudotropin $C_8H_{15}NO$ liefern, sondern die hierbei entstehende Base mufs die Zusammensetzung $C_8H_{13}NO_2$ haben. In der That besitzt die Spaltbase des Schmidt'schen Scopolamins, das *Scopolin* diese Formel, ebenso wie das *Oscin* das Spaltungsprodukt des Hesseschen Hyoscins.

Merk[4]) giebt neuerdings an, dass es ihm bei der Verarbeitung grofser Mengen von Hyoscyamussamen und trotz besonderer Aufmerksamkeit doch nicht gelungen ist, ein Produkt mit den Eigenschaften und der Zusammensetzung des Ladenburg'schen Hyoscins zu gewinnen.

---

[1]) Ladenburg, B. **13**, 910, 1549; **14**, 1870; **17** 151; **20**, 1661; **25**, 2388; A. **206**, 299.
[2]) Schmidt, B. **29**, 2009; A. Pharm. **230**, 693.
[3]) Hesse, A. **271**, 100; **303**, 149; **309**, 75.
[4]) Louis Merck, J. Soc. Chem. Ind. **16**, 515.

Wir fassen den heutigen Stand der Hyoscinfrage dahin auf, dafs Ladenburg's Hyoscin in der Hauptsache Scopolamin $C_{17}H_{21}NO_4$ war, dafs es aber wohl noch ein zweites Alkaloïd von der Zusammensetzung $C_{17}H_{23}NO_3$ enthielt, für welches der Name Hyoscin reserviert bleiben soll. Dies kann um so eher geschehen, als wir das Hyoscin-Hesse $C_{17}H_{21}NO_4$ identisch mit dem Scopolamin-Schmidt halten und es daher auch mit dem letzteren Namen belegen können. Hesse bringt allerdings das *amorphe* „Hyoscin" im Gegensatz zum *krystallisierten* „Scopolamin"; die Eigenschaften der beiden Alkaloïde sind aber sonst so ähnlich, dafs bei weiterer Bearbeitung auch dieser Unterschied wohl verschwinden wird. In Übereinstimmung mit diesen Anschauungen mufs dann auch die Spaltbase des Hyoscins-Hesse, das Oscin sich mit dem Scopolin vom Scopolamin-Schmidt identifizieren.

5. Atropamin.

Das Atropamin wurde 1891 von Hesse[1]) aus der Wurzel der Tollkirsche extrahiert. Bei seinem Studium, das gleichzeitig von Hesse und Merck[2]) aufgenommen wurde, ergab sich bald die Identität mit dem *Apoatropin*, $C_{17}H_{21}NO_2$, welches Pesci[3]) schon früher bei der Behandlung des Atropins mit konz. Salpetersäure erhalten hatte.

Hesse und Schmidt zeigten weiterhin, dafs es stets dieses Alkaloïd ist, welches sich aus dem Atropin oder dem Hyoscyamin durch Wasserentziehung mittels Schwefelsäure oder der Anhydride der Phosphorsäure, Benzoësäure, Essigsäure etc. bildet.

Das Atropamin krystallisiert aus ätherischer Lösung in Prismen vom Schmelzpunkt 60—62°, die in Alkohol, Äther und Chloroform sehr leicht löslich sind, ziemlich löslich in Benzol, wenig löslich in Wasser und Ligroin. Sein Geschmack ist bitter und unangenehm; es besitzt keine mydriatischen Eigenschaften; das polarisierte Licht lenkt es nicht ab.

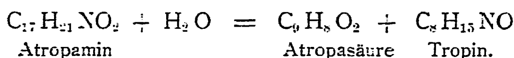
Die Base stellt eine ungesättigte Verbindung vor, denn bei der Behandlung mit Natriumamalgam nimmt sie zwei Wasserstoffatome auf und geht in eine ölige Base, das *Hydroatropin* oder *Hydroapoatropin* $C_{17}H_{23}NO_2$ über (Pesci).

Beim Erhitzen erleidet das Atropamin eine Umlagerung in sein Isomeres, das Belladonnin. Auch beim Erwärmen mit Barythydrat oder

---

[1]) Hesse, A. **261**, 87; **271**, 100; **277**, 290.
[2]) Merck, A. Pharm. **230**, 134; **231**, 110.
[3]) Pesci, G. **11**, 538; **12**, 591, 285, 329.

mit Salzsäure erfolgt zuerst dieselbe Umlagerung, dann aber wird dieses weiterhin verseift; in *Atropasäure* und *Tropin.*



$$C_{17}H_{21}NO_2 + H_2O = C_9H_8O_2 + C_8H_{15}NO$$

Atropamin — Atropasäure — Tropin.

Durch Umkehrung dieser Reaktion konnte Ladenburg[1]) eine partielle Synthese des Atropamins erzielen, indem er ein Gemenge von Tropin und Atropasäure mit Salzsäure erhitzte. Das Atropamin ist also das Tropeïn der Atropasäure, ebenso wie das Atropin und das Hyoscyamin die Tropeïne der Tropasäure sind.

6. Belladonnin.

Kraut[2]) war wohl der Erste, der das Belladonnin im reinen Zustande in Händen gehabt hat (1868). Er erteilte ihm die Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ und betrachtete es demnach dem Atropin isomer. Merling[3]) und Hesse[4]) zeigten später, dafs seine Zusammensetzung der Formel $C_{17}H_{21}NO_2$ entspricht, also ein Molekül Wasser weniger enthält wie zuerst angenommen, wodurch es dem Atropamin isomer wird.

Es findet sich in sehr geringer Menge in der Tollkirsche (0,01—0,04 %). Das Belladonnin entsteht aus seinem Isomeren, dem Atropamin durch Erhitzen oder auch durch Einwirkung von Säuren oder Ätzbaryt; es bildet sich ferner durch direkte Wasserentziehung aus dem Atropin beim Erhitzen desselben auf 130°, wobei zuerst, wie wir gesehen haben, Atropamin entsteht (Hesse[4]), Merck[5])

Das Belladomin bildet eine harzige, gelbe Masse, die in verschiedenen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist, wenig löslich aber in Wasser. Es liefert bei der Hydrolyse dieselben Verbindungen wie das Atropamin, also Atropasäure und Tropin. Wahrscheinlich sind diese beiden Alkaloïde auch stereoisomer.

7. Scopolamin (Atroscin).

Schmidt[6]) gewann im Jahr 1888 aus den Wurzeln von *Scopolia atropoides* Bercht. und *Scopolia japonica* Maxim. ein Alkaloïd, $C_{17}H_{21}NO_4$, (in einer Ausbeute von etwa 0,03 %), das er *Scopolamin* nannte. Späterhin wurde es auch noch in anderen Solanaceen aufgefunden.

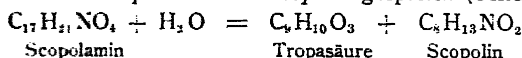
---

1) Ladenburg, A. **217**, 290.
2) Kraut, A. **148**, 236; B. **13**, 165.
3) Merling, B. **17**, 381.
4) Hesse, A. **261**, 87; **271**, 100; **277**, 290.
5) Merck, A. Pharm. **221**, 110.
6) Schmidt, A. Pharm. **226**, 185; **228**, 435; **229**, 518; **230**, 207; **232**, 409; **236**, 47; B. **25**, 2601; B. **29**, 2009; *Apotheker-Z.* **11**, 260, 321.

Das Scopolamin krystallisiert mit einem Molekül Wasser und schmilzt bei 59°. Es ist linksdrehend und zwar zeigt das bromwasserstoffsaure Salz ein Drehungsvermögen von — 25° 43′. In Wasser ist es nicht leicht löslich, in organischen Solventien löst es sich sehr leicht. Es ist eine tertiäre Base und enthält eine N-Methylgruppe (Herzig und Meyer[1]).

Durch konzentrierte Schwefelsäure wird dem Scopolamin Wasser entzogen und es entsteht eine Verbindung $C_{34}H_{40}N_2O_7$.

Bei der Verseifung mit Alkalien, Ätzbaryt oder Salzsäure wird das Scopolamin in *Tropasäure* und *Scopolin* gespalten (Seite 207):



$$\underset{\text{Scopolamin}}{C_{17}H_{21}NO_4} + H_2O = \underset{\text{Tropasäure}}{C_9H_{10}O_3} + \underset{\text{Scopolin}}{C_8H_{13}NO_2}$$

Das Scopolamin charakterisiert sich dadurch als *Tropylscopolein.*

Beim Versuch dasselbe durch Erhitzen von Tropasäuresäureanhydrid mit Scopolin zu synthetisieren gelangt man indes zu einer *Apo*verbindung $C_{17}H_{19}NO_3$, die sich durch den Mindergehalt eines Moleküls Wasser vom Scopolamin unterscheidet. In den Salzen nimmt diese Verbindung Wasser wieder auf und bildet dem Scopolamin isomere Verbindungen.

Durch 8stündiges Erhitzen von Salicylid und Scopolin auf 230° entsteht das *Salicylscopolein* $C_{15}H_{17}NO_4$, weifse Nadeln; aus Mandelsäureanhydrid und Scopolin bildet sich das syrupöse *Homoscopolamin* $C_{16}H_{19}NO_4$ (Luboldt[2]).

Das Scopolamin wird durch Einwirkung von Alkalien, kohlensauren Alkalien oder Silberoxyd inaktiviert und liefert dadurch das *Isoscopolamin* $C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O$, krystallisiert, Schmelzpunkt 56°. (Schmidt). Diese Inaktivierung des Scopolamins durch Alkalien bestreitet allerdings Hesse. Das i-Scopolamin findet sich auch als Nebenalkaloïd im käuflichen Scopolaminhydrobromid, wodurch dessen Aktivität heruntergedrückt wird (Schmidt).

Hesse[3]) fand ebenfalls in dem käuflichen Scopolaminhydrobromid ein *inaktives* Nebenalkaloid, das *Atroscin* $C_{17}H_{21}NO_4 + 2\,H_2O$, Schmelzpunkt 37—38°. Das Atroscin ist auch in den Wurzeln von Scopolia atropoïdes, aus denen das käufliche Scopolaminhydrobromid dargestellt wird, enthalten.

Nun hat sich gezeigt (Gadamer[4])), dafs das i-Scopolamin-Schmidt und das Atroscin-Hesse in einem ganz nahen Zusammenhang zu ein-

---

[1]) Herzig und Meyer, M. **18**, 379.
[2]) Luboldt, A. Pharm. **236**, 33.
[3]) Hesse, A. **271**, 100; **276**, 84; **277**, 304; **303**, 149; **309**, 75; B. **29**, 1771.
[4]) Gadamer, A. Pharm. **236**, 382.

ander stehen, indem sie Hydrate eines und desselben Alkaloïds sind; das i-Scopolamin krystallisiert mit einem Molekül Wasser, das Atroscin mit zwei Molekülen. Das zu Grunde liegende krystallisierte wasserfreie Alkaloïd, $C_{17}H_{21}NO_4$, schmilzt bei 82—83° und läfst sich am besten aus dem i-Scopolamin durch Erwärmen auf 54—55° gewinnen.

In Bestätigung dieser Auffassung läfst sich das Atroscin-Hesse in das i-Scopolamin-Schmidt überführen, durch Animpfung einer Atroscinlösung mit einem i-Scopolamin Krystall, wie sich auch der umgekehrte Vorgang erzielen läfst, durch Behandlung einer i-Scopolaminlösung unter bestimmten Verhältnissen mit Atroscinkrystallen.

Ferner kann man das Atroscin in das i-Scopolamin verwandeln, wenn man das erstere durch das bromwasserstoffsaure Salz führt und aus diesem die wieder freigemachte Base in wässeriger Lösung von bestimmter Konzentration bei 0° auskrystallisieren läfst (Hesse).

Das i-Scopolamin wie das Atroscin werden durch Alkalien genau wie das Scopolamin in Tropasäure und Scopolin (Oscin) gespalten.

Um die Übersicht dieser verschiedenen Scopolaminderivate zu erleichtern und den neu aufgefundenen chemischen Zusammenhang schon durch die Benennung besser hervortreten zu lassen, schlagen wir folgende Nomenklatur vor:

Inaktives wasserfreies Alkaloïd $C_{17}H_{21}NO_4$	= i-Scopolamin
Inaktives *ein* Molekül H_2O haltendes Alkaloïd (i-Scopolamin)	= i-Scopolaminmonohydrat
Inaktives *zwei* Moleküle H_2O haltendes Alkaloïd (Atroscin)	= i-Scopolamindihydrat.

Wir sehen also aus den vorangegangenen Ausführungen, dafs alle Akaloïde der Solanaceenarten in ihren chemischen Beziehungen sehr nahe zu einander stehen. Insbesondere werden sie durch die Hydrolyse in eine Säure vom Kohlenstoffgehalt C_9 und in einen basischen Alkohol mit C_8 gespalten, wie:

Das Atropin und das Hyoscyamin in Tropasäure $C_9H_{10}O_3$ und Tropin $C_8H_{15}NO$;

das Pseudohyoscyamin in Tropasäure und eine Base $C_8H_{15}NO$ (vom Tropin aber verschieden);

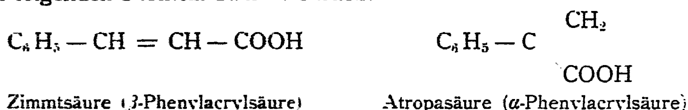
das Atropamin und das Belladonnin in Atropasäure $C_9H_8O_2$ und Tropin $C_8H_{15}NO$;

das Scopolamin in Tropasäure $C_9H_{10}O_3$ und Scopolin $C_8H_{13}NO_2$.

Unsere Aufgabe besteht nun darin, die Konstitution dieser beiden Spaltungsgruppen aufzuklären.

Atropasäure, $C_9H_8O_2$. — Die Atropasäure zeigt sich in tafelförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 106,5°; sie siedet bei 267° unter partieller Zersetzung. Es ist eine ungesättigte einbasische Säure, die 2 Wasserstoff- oder Bromatome aufnimmt, ebenso addiert sie die Elemente eines Moleküls Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder unterchloriger Säure. Mit Chromsäure oxydiert, entsteht Benzoësäure und Kohlensäure. Durch schmelzendes Kali wird sie in Phenylessigsäure und Ameisensäure übergeführt.

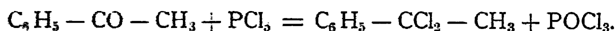
Ihrer Zusammensetzung nach erscheint sie der Zimmtsäure isomer. Die Beziehung, welche zwischen diesen beiden Säuren besteht, kommt in folgenden Formeln zum Ausdruck:



Zimmtsäure (β-Phenylacrylsäure) Atropasäure (α-Phenylacrylsäure)

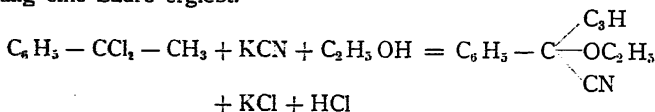
Diese Konstitution der Atropasäure findet durch ihre Synthese Bestätigung, welche im Jahre 1880 von Ladenburg und Rügheimer[1]) ausgeführt wurde. Diese Synthese beruht auf den folgenden Reaktionen:

1. Das Acetophenon mit Phosphorpentachlorid erhitzt tauscht seinen Sauerstoff gegen 2 Chloratome aus und es entsteht das *Dichloraethylbenzol*:

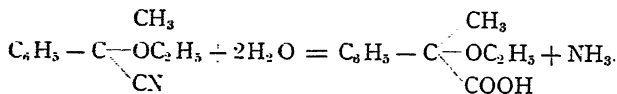


$$C_6H_5-CO-CH_3+PCl_5=C_6H_5-CCl_2-CH_3+POCl_3.$$

2. Behandelt man dieses letztere mit Cyankali in alkoholischer Lösung, so findet eine doppelte Reaktion statt; das eine der beiden Chloratome wird durch das Cyan-Radikal und das andere durch die Aethoxylgruppe ersetzt. Man erhält so ein Nitril, welches bei der Verseifung eine Säure ergiebt.



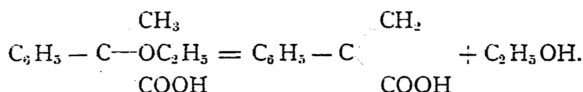
$$C_6H_5-CCl_2-CH_3+KCN+C_2H_5OH=C_6H_5-C\begin{cases}C_3H\\OC_2H_5\\CN\end{cases}+KCl+HCl$$



$$C_6H_5-C\begin{cases}CH_3\\OC_2H_5\\CN\end{cases}+2H_2O=C_6H_5-C\begin{cases}CH_3\\OC_2H_5\\COOH\end{cases}+NH_3.$$

3. Die so gebildete Säure (*Aethylatrolactinsäure*), verliert beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure ein Molekül Alkohol und bildet die *Atropasäure*:

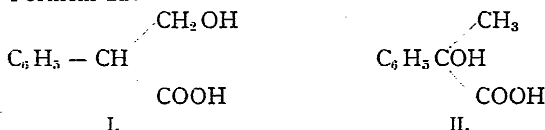
[1]) Ladenburg und Rügheimer, B. **13**, 376, 2041; A. **217**, 74.



$$C_6H_5 - C(CH_3)(COOH)-OC_2H_5 = C_6H_5 - C(=CH_2)(COOH) + C_2H_5OH.$$

Tropasäure, $C_9H_{10}O_3$. — Diese Säure krystallisiert in Prismen oder in Tafeln vom Schmelzpunkt 117—118°. Sie ist optisch inaktiv nnd ohne irgend besondere physiologische Wirkung.

Es ist eine gesättigte Verbindung und enthält eine alkoholische Hydroxylgruppe, welche mittels Phosphorpentachlorid leicht durch ein Chloratom ersetzt wird. Durch wasserentziehende Mittel geht sie in Atropasäure über. Nach diesem Verhalten kommt ihr eine der beiden folgenden Formeln zu:

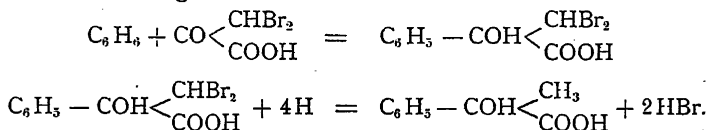


$$C_6H_5 - CH<^{CH_2OH}_{COOH} \quad \text{I.} \qquad C_6H_5COH<^{CH_3}_{COOH} \quad \text{II.}$$

Nun kennt man seit 1879 eine der Tropasäure isomere Säure, die *Atrolactinsäure* Fittig und Wurster[1]) erhielten nämlich diese aus der Additionsverbindung der Atropasäure mit Bromwasserstoffsäure beim Erhitzen mit Natriumkarbonat. Diese sogenannte Atrolactinsäure ist ein krystallisierter Körper, der ein halbes Molekül Wasser enthält und nach dem Trocknen bei 94° schmilzt; durch wasserentziehende Mittel entsteht daraus die Atropasäure.

Die Konstitution der Atrolactinsäure mufs also einer der beiden obigen Formeln entsprechen; bestimmt man also diese, so kennt man gleichzeitig die Konstitution der Tropasäure. Nun sind zwei Synthesen der Atrolactinsäure im Jahre 1881 fast zur selben Zeit von Böttinger[2]) und Spiegel[3]) aufgefunden, die beweisen, dafs ihr die Formel II zugehört.

Böttinger fand nämlich, dafs die Dibrombrenztraubensäure und Benzol durch die kondensierende Wirkung von Schwefelsäure ein Additionsprodukt ergeben, welches nichts anderes ist, als die Dibromatrolactinsäure, aus der man dann durch Natriumamalgam die Atrolactinsäure selber gewinnen kann.

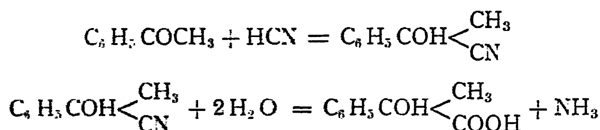


$$C_6H_6 + CO<^{CHBr_2}_{COOH} = C_6H_5 - COH<^{CHBr_2}_{COOH}$$

$$C_6H_5 - COH<^{CHBr_2}_{COOH} + 4H = C_6H_5 - COH<^{CH_3}_{COOH} + 2HBr.$$

[1]) Fittig und Wurster, A. **195**, 153.
[2]) Böttinger, B. **14**, 1236.
[3]) Spiegel, B. **14**, 1353.

Spiegel erhielt durch Behandlung des Acetophenons mit Blausäure ein Cyanhydrin, welches das Nitril der Atrolactinsäure vorstellt. Diese Säure bildet sich in der That dann bei der Verseifung:

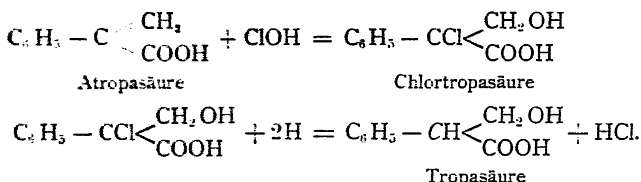


$$C_6H_5COCH_3 + HCN = C_6H_5COH{<}{}^{CH_3}_{CN}$$

$$C_6H_5COH{<}{}^{CH_3}_{CN} + 2H_2O = C_6H_5COH{<}{}^{CH_3}_{COOH} + NH_3$$

Nach diesen beiden Bildungsweisen der Atrolactinsäure kommt ihr die Formel II zu; ihr Isomeres, die Tropasäure, besitzt also die Formel I.

Die Tropasäure wurde 1880 von Ladenburg und Rügheimer[1]) aus der Atropasäure synthetisiert. Behandelt man diese letztere nämlich mit einer Lösung von unterchloriger Säure, so entsteht die *Chlortropasäure*; diese geht dann durch Reduktionsmittel (Zinkstaub und Natronlauge), indem ihr Chloratom durch Wasserstoff ersetzt wird, in die Tropasäure über.



$$C_6H_5 - C{<}{}^{CH_2}_{COOH} + ClOH = C_6H_5 - CCl{<}{}^{CH_2OH}_{COOH}$$

Atropasäure — Chlortropasäure

$$C_6H_5 - CCl{<}{}^{CH_2OH}_{COOH} + 2H = C_6H_5 - CH{<}{}^{CH_2OH}_{COOH} + HCl.$$

Tropasäure

Die Formel der Tropasäure enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom; die aus dem Atropin entstehende inaktive Säure sollte also in zwei aktive Modifikationen gespalten werden können. Diese Spaltung wurde von Ladenburg und Hundt[2]) mit Hülfe des krystallisierten Chininsalzes bewirkt. Die *Rechtstropasäure* schmilzt bei 127—128°, die *Linkstropasäure* bei 123°. Diese letztere ist wahrscheinlich mit der Linkssäure identisch, die Merck[3]) bei der Verseifung des Hyoscyamins mit heifsem Wasser erhalten hat (S. 176).

Tropin, $C_8H_{15}NO$. — Das Tropin, das basische Spaltungsprodukt der meisten Solanaceenalkaloïde ist eine hygroskopische Substanz, die aus Äther in farblosen Tafeln krystallisiert und in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich ist. Das Tropin schmilzt bei 63° und siedet unzersetzt bei 233°. Es ist eine tertiäre Base von starker, alkalischer Re-

---

[1]) Ladenburg und Rügheimer, B. **13**, 376; A. **217**, 74.
[2]) Ladenburg und Hundt, B. **22**, 2590.
[3]) Merck, A. Pharm. **231**, 115.

aktion; ohne Einwirkung auf das polarisierte Licht. Es ist viel weniger giftig als das Atropin und das Hyoscyamin und die mydriatischen Eigenschaften dieser beiden Alkaloïde fehlen ihm ganz.

Beim Erhitzen mit Natrium und Amylalkohol geht das Tropin in eine stereoisomere Modifikation über, welche mit dem Pseudotropin, das Liebermann bei der Verseifung eines der Cocaalkaloïde erhalten hatte identisch ist (s. Tropacocain) (Willstätter[1]).

Seit etwa 20 Jahren bemüht man sich einen Einblick in die Konstitution des Atropins zu gewinnen. Von diesen Untersuchungen sind besonders diejenigen von Ladenburg[2], Merling[3] und Willstätter[4] zu erwähnen, welche ebenso viele Etappen in der Atropinforschung vorstellen.

Ladenburg hat durch eine lange Reihe hervorragender Untersuchungen die Funktionen der Atomgruppen dieses Alkaloïds bestimmt und danach eine Formel aufgestellt, die wir auch weiter unten finden werden. Die darauf später von Merling erhaltenen Resultate veränderten diese Formel in einem Sinne, welcher die thatsächlichen Bindungsverhältnisse im Atropinmolekül mehr berücksichtigte; auf Grund dieser Anschauungen leitete schliesslich Willstätter dann eine modifizierte Formel ab, deren Richtigkeit heute allgemein angenommen wird, wenn sie auch noch nicht durch synthetische Versuche gestützt werden konnte.

Wir werden in chronologischer Reihenfolge zunächst die Arbeiten von Ladenburg besprechen und dann auf diejenigen von Merling und Willstätter näher eingehen.

Ladenburg zeigte

1. dafs das Tropin einen Alkohol vorstellt. Das Tropin wird nämlich leicht durch Säuren exterifiziert und bildet die sogenannten *Tropeïne* (Seite 204); sein Sauerstoffatom ist also in einer Hydroxylgruppe enthalten. Das Tropin zeigt grofse Ähnlichkeit mit den synthetisch erhaltenen Alkaminen[5] (Seite 48);

2. dafs das Tropin eine am Stickstoff hängende Methylgruppe besitzt.

Dies geht aus folgenden Reaktionen hervor: Bei der Destillation des Tropins mit Kalk, Natronkalk oder Baryt zersetzt es sich und

---

[1] Willstätter, B. **29**, 936.

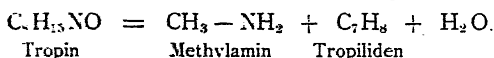
[2] Ladenburg, B. **12**, 942; **13**, 252; **14**, 227, 2126, 2403; **15**, 1028, 1140; **16**, 1408; **17**, 157; **20**, 1647; **23**, 1780, 2225; A. **217**, 74.

[3] Merling, B. **14**, 1829; **15**, 288; **16**, 1238; **24**, 3108; **25**, 3123; A. **216**, 329.

[4] Willstätter, B. **29**, 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228; **30**, 731, 2679; **31**, 1534.

[5] Ladenburg, B. **14**, 1876, 2406; **22**, 2583.

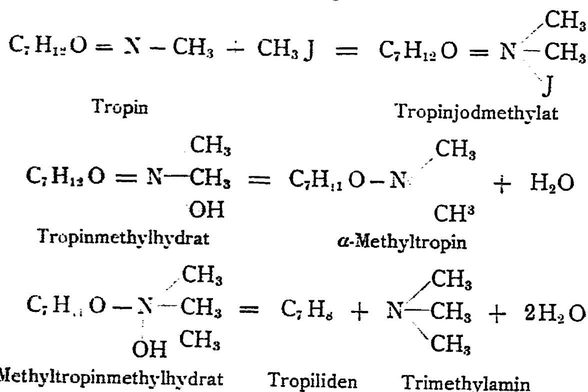
bildet Methylamin, etwas Trimethylamin und mehrere Kohlenwasserstoffe; unter den letzteren befinden sich ein Valerylen C_5H_8, Kohlenwasserstoffe von der Formel $(C_5H_8)x$ etc. und *Tropiliden* C_7H_8. Die dabei stattfindende Hauptreaktion läſst sich durch folgende Gleichung ausdrücken:



$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = \underset{\text{Methylamin}}{CH_3-NH_2} + \underset{\text{Tropiliden}}{C_7H_8} + H_2O.$$

Ähnlich ist die Zersetzung, die das Tropin beim Hoffmann'schen Abbauverfahren erfährt. Das Tropin vereinigt sich nämlich leicht mit einem Molekül Jodmethyl; die so entstehende Verbindung zersetzt sich nach der Behandlung mit Silberoxyd und dann trocken destilliert in Wasser und in eine neue Base, das *α-Methyltropin*, $C_9H_{17}NO$, eine ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 243°. Dieses nun, auch eine tertiäre Base, nimmt wiederum ein Molekül Jodmethyl auf und dieses Produkt liefert mit Silberoxyd behandelt und dann der Destillation unterworfen Wasser, Trimethylamin und *Tropiliden*. Dieses ist eine in Wasser unlösliche Flüssigkeit vom Siedepunkt 117°, vom spez. Gewicht 0,9129 bei 0° und im Geruch an Toluol erinnernd. Die Konstitution des Tropilidens hat zwar Ladenburg nicht bestimmt, aber aus der Bildung des Trimethylamins bei der obigen Reaktion folgt, das daſs Tropin eine Methylgruppe am Stickstoff besitzt.

In der That kann bei der Destillation des α-Methyltropinmethylhydrats Trimethylamin nur dann entstehen, wenn dieses bereits drei Methylgruppen am Stickstoff besitzt; daraus folgt, daſs das Methyltropin bereits zwei besitzt, das Tropin also eine. Diese Reaktionsvorgänge werden durch die folgenden Gleichungen erläutert.



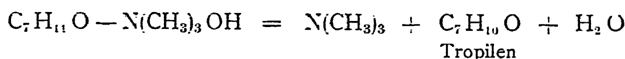
$$\underset{\text{Tropin}}{C_7H_{12}O = N-CH_3} + CH_3J = \underset{\text{Tropinjodmethylat}}{C_7H_{12}O = N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \\ J \end{smallmatrix}}$$

$$\underset{\text{Tropinmethylhydrat}}{C_7H_{12}O = N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \\ OH \end{smallmatrix}} = \underset{\alpha\text{-Methyltropin}}{C_7H_{11}O-N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH^3 \end{smallmatrix}} + H_2O$$

$$\underset{\alpha\text{-Methyltropinmethylhydrat}}{C_7H_{11}O-N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ OH \end{smallmatrix}} = \underset{\text{Tropiliden}}{C_7H_8} + \underset{\text{Trimethylamin}}{N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}} + 2H_2O$$

Neben diesen beiden Hauptprodukten, dem Tropiliden und dem Trimethylamin erhält man bei der Destillation des Methyltropinmethyl-

hydrats in geringer Menge einen sauerstoffhaltigen Körper, das *Tropilen,* $C_7H_{10}O$. Die Bildung dieser Verbindung kommt durch eine sekundäre Reaktion zustande, die auf folgende Weise verläuft:



$$C_7H_{11}O - N(CH_3)_3OH = N(CH_3)_3 + \underset{\text{Tropilen}}{C_7H_{10}O} + H_2O$$

Das Tropilen ist eine in Wasser fast unlösliche Flüssigkeit von der Dichte 1,0091 bei 0° und dem Siedepunkt 186—188°; sein Geruch ist acetonähnlich und erinnert gleichzeitig an Benzaldehyd.

Ladenburg versuchte das α-Methyltropin durch Vereinigung des Tropilens mit Dimethylamin darzustellen; es entstand aber eine vom α-Methyltropin verschiedene Verbindung vom Siedepunkt 198—205°, die er *β-Methyltropin* nannte.

Das Vorhandensein einer am Stickstoff befindlichen Methylgruppe im Tropin ist auch noch auf eine andere Weise von Merling[1]) bewiesen. Bei der Oxydation des Tropins $C_8H_{15}NO$ mit einer alkalischen Permanganatlösung entstand eine Base von der Formel $C_7H_{13}NO$ das *Tropigenin.* Dieses krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 160°. Es ist eine sekundäre Base, und Merling schlofs daraus mit Recht, dafs das Tropigenin seine Entstehung der Eliminierung einer am Stickstoff befindlichen Methylgruppe des Tropins verdanke:



$$\underset{\text{Tropin}}{C_7H_{12}O = N - CH_3} \qquad \underset{\text{Tropigenin}}{C_7H_{12}O = NH.}$$

In der That nimmt das Tropigenin durch Jodmethyleinwirkung ein Molekül Jodmethyl auf und bildet jodwasserstoffsaures Tropin auch vereinigt es sich mit zwei Molekülen Jodmethyl zum Tropinjodmethylat.

Tropidin $C_8H_{13}N$. — Erhitzt man Tropin mit Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure auf 150—180° oder mit Schwefelsäure auf 220°, so verliert es ein Molekül Wasser und geht in eine sauerstofffreie Base, das *Tropidin* über.



$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = \underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N} + H_2O.$$

Das Tropidin ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 162—163° und dem spez. Gewicht 0,9665 bei 0°. Es riecht dem Coniin ähnlich und ist auch wie dieses in kaltem Wasser löslicher als in heifsem. Von Alkohol wird es leicht gelöst und ist es eine starke tertiäre Base. Das Tropidin ist eine ungesättigte Verbindung; es vereinigt sich mit Brom, Bromwasserstoffsäure, unterchloriger Säure etc. Es kann unter bestimmten Be-

[1]) Merling, B. **15**, 289; A. **216**, 329.

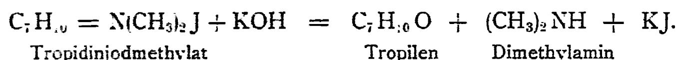
dingungen in Gegenwart von Bromwasserstoffsäure oder der Alkalien auch ein Molekül Wasser aufnehmen und das Tropin zurückbilden. Kaliumpermanganat verwandelt es unter Aufnahme von zwei Hydroxylgruppen in *Dihydroxytropidin* (Einhorn und L. Fischer[1]).

Aus diesen Reaktionen geht hervor, dafs das Tropidin eine doppelte Bindung enthält, und dafs es durch Überführung einer $-CH_2-CHOH$-Gruppe in eine $-CH=CH$-Gruppe seine Entstehung findet.

Mit Jodwasserstoffsäure hoch erhitzt bildet das Tropidin ein Heptan vom Siedepunkt 95° (Hofmann[2]).

Bei der Eliminierung seines Stickstoffatoms entstehen dieselben Verbindungen wie vom Tropin, also das *Tropilen* und das *Tropiliden*.

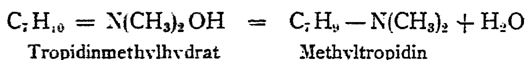
Der erstere dieser Körper entsteht beim Erhitzen des Tropidinjodmethylats mit Ätzkali:



$$C_7H_{10}=N(CH_3)_2J + KOH = C_7H_{10}O + (CH_3)_2NH + KJ.$$

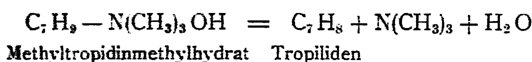
Tropidinjodmethylat — Tropilen — Dimethylamin

Das Tropiliden erhält man bei der Destillation des entsprechenden Methylhydrats, wobei sich zuerst eine tertiäre Base, das *Methyltropidin* bildet, welches seinerseits in sein Methylhydrat verwandelt, beim Erhitzen in Tropiliden, Trimethylamin und Wasser zerfällt.



$$C_7H_{10}=N(CH_3)_2OH = C_7H_9-N(CH_3)_2 + H_2O$$

Tropidinmethylhydrat — Methyltropidin



$$C_7H_9-N(CH_3)_3OH = C_7H_8 + N(CH_3)_3 + H_2O$$

Methyltropidinmethylhydrat — Tropiliden

Das salzsaure Methyltropidin lagert sich bei starkem Erhitzen in das Chlormethylat des Tropidins um.

Das Studium der Bromeinwirkung auf Tropidin lieferte Ladenburg den wichtigen Beweis, dafs diese Base und folglich auch das Tropidin und Atropin Pyridinabkömmlinge wären. Das bromwasserstoffsaure Tropidin giebt zuerst mit Brom ein Additionsprodukt, aber beim Erhitzen dieses auf 170—180° tritt eine vollständige Aufspaltung des Moleküls ein unter Bildung von Bromwasserstoffsäure, Methylenbromid und einer Verbindung von der Formel $C_6H_5Br_2N$, von Ladenburg *Methyldibrompyridin* genannt.



$$C_8H_{13}N.HBr + 8Br = C_6H_5Br_2N + C_2H_4Br_2 + 5HBr.$$

---

[1]) Einhorn und L. Fischer, B. **26**, 2008.
[2]) Hofmann, B. **16**, 586.

Bei Anwendung eines grofsen Überschusses von Brom entsteht statt der letzteren Verbindung das Hofmann'sche Dibrompyridin (S. 15).

Alle diese Thatsachen veranlafsten Ladenburg, das Tropidin als ein vierfach hydriertes Pyridinderivat anzusehen, in welchem das Imidwasserstoffatom durch die Methylgruppe ersetzt ist und ein Wasserstoffatom des Ringes durch das Vinyl-Radikal, so dafs sich die Tropidinformel in folgender Weise auflösen läfst:



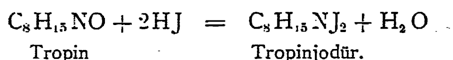
$$CH_2 = CH - C_5H_7 = N - CH_3$$

Tropidin.

Welches ist nun die Stellung der Seitenkette im Pyridinring? Diese Frage wurde durch das Studium des Reduktionsprodukts vom Tropidin, des Hydrotropidins, zu lösen versucht.

Hydrotropidin, $C_8H_{15}N$. — Das Tropidin sollte als ungesättigte Verbindung durch Addition von zwei Wasserstoffatomen in einen gesättigten basischen Körper $C_8H_{15}N$ übergehen. Die direkte Reduktion des Tropidins gelang zwar nicht, aber Ladenburg glückte es vom Tropin ausgehend, auf indirektem Wege, die in Frage stehende Verbindung darzustellen.

Wir sahen, dafs Jodwasserstoffsäure bei einer über 150° heifsen Temperatur das Tropin durch Wasserentziehung in Tropidin überführt. Erhitzt man indessen weniger hoch, nur bis zu 140°, so läfst sich ein Zwischenprodukt isolieren, welches Ladenburg nicht ganz entsprechend *Tropinjodür* genannt hat:

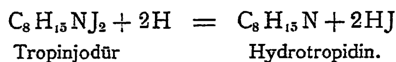


$$C_8H_{15}NO + 2HJ = C_8H_{15}NJ_2 + H_2O$$

Tropin — Tropinjodür.

Diese Verbindung ist nämlich das jodwasserstoffsaure Salz einer Base, die sich vom Tropin durch Ersatz einer Hydroxylgruppe gegen ein Jodatom ableitet. Mit Silberoxyd behandelt bildet sich aber nicht das Tropin zurück, sondern eine damit isomere Base, das *Metatropin*, eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 238°.

Die Reduktion dieses Tropinjodürs mittelst Zink und Salzsäure lieferte Ladenburg das *Hydrotropidin*.



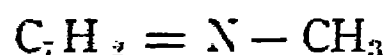
$$C_8H_{15}NJ_2 + 2H = C_8H_{15}N + 2HJ$$

Tropinjodür — Hydrotropidin.

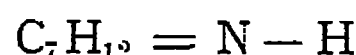
Später gelang es Merling, diese Base vom Tropidin ausgehend zu gewinnen, aber auch nur auf indirektem Wege. Er stellte zuerst das Additionsprodukt des Tropidins mit Bromwasserstoffsäure dar und behandelte dieses dann mit Zink und Schwefelsäure.

Das Hydrotropidin ist eine in kaltem Wasser wenig lösliche Flüssigkeit, in heißem Wasser ist es noch weniger löslich. Sein spez. Gewicht ist 0,9366 bei 0° und sein Siedepunkt liegt bei 167–169°.

Bei der trockenen Destillation seines salzsauren Salzes zersetzt sich das Hydrotropidin in Chlormethyl und in eine neue Base, $C_7H_{13}N$, von Ladenburg *Norhydrotropidin* genannt. Das ist ein fester Körper vom Schmelzpunkt 60° und Siedepunkt 161°; in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Es läßt sich weder durch Zinn und Salzsäure noch durch Natrium und Alkohol reduzieren. Seine Eigenschaften charakterisieren es als sekundäre Base; es ist also ein Hydrotropidin, in welchem die am Stickstoff befindliche Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt ist:



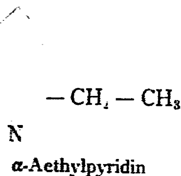
Hydrotropidin



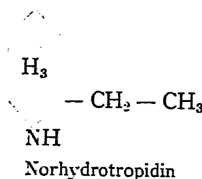
Norhydrotropidin.

Ladenburg unterwarf das salzsaure Norhydrotropidin der Destillation über Zinkstaub. Das Resultat dieser Behandlung war ganz analog dem von Hofmann beim Coniin erhaltenen (S. 122); es entwickelte sich Wasserstoff und eine Base der Pyridinreihe von der Formel C_7H_9N, die sich in ihren Eigenschaften als *α-Aethylpyridin* erwies (S. 37).

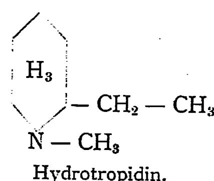
Ladenburg schloß aus diesen Untersuchungen, daß das Norhydrotropidin ein vierfach hydriertes α-Aethylpyridin vorstelle und daß das Hydrotropidin sein N-Methylderivat sei; den folgenden Formeln entsprechend:



α-Aethylpyridin

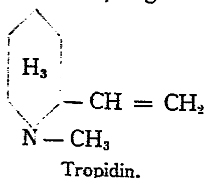


Norhydrotropidin



Hydrotropidin.

Aus diesen Formeln folgt für das Tropidin, dessen Seitenkette von der Vinylgruppe gebildet wird, folgende Konstitution:



Tropidin.

und schließlich für das Tropin, welches sich vom Tropidin nur durch den Mehrgehalt eines Moleküls Wasser unterscheidet, eine der beiden folgenden Formeln:



Tropin.

Das sind die Resultate der langen Untersuchungen Ladenburgs. Er suchte diese besonders noch dadurch zu stützen, dafs er auf Grund der oben entwickelten Formel die Synthese dieser verschiedenen Verbindungen erstrebte, aber alle seine Bemühungen in dieser Richtung führten nur zu isomeren Verbindungen (S. 50).

Gegen die obigen von Ladenburg für das Tropin und seine Derivate vorgeschlagenen Constitutionsformeln kann man von vorne herein mehrere Einwendungen machen:

1. Es erscheint auffallend, dafs die gemäfsigte Oxydation des Tropins mit Kaliumpermanganat in erster Linie die am Stickstoff befindliche Methylgruppe angreifen sollte, um das sekundäre Tropigenin zu bilden, und die Seitengruppe intakt liefse.

2. Es ist schwer einzusehen, warum das Tropidin, dessen Molekül doch nach Ladenburg eine aufserhalb des Ringes stehende doppelte Bindung enthält, sich gegen Reduktionsmittel so beständig verhält, während doch z. B. das α-Allylpyridin von analoger Struktur sich leicht durch Wasserstoffaufnahme in Coniin verwandeln läfst.

3. Die Thatsache, dafs das Norhydrotropidin ein fester Körper ist, während das α-Aethylpyridin und α-Aethylpiperidin leicht bewegliche Flüssigkeiten sind, steht nicht im Einklang zur Ladenburg'schen Formel, welche das Norhydrotropidin als ein α-Aethylpiperideïn ansieht. Ebenfalls führt der Vergleich der Siedepunkte der drei Verbingungen zum selben Resultat; α-Aethylpyridin, Siede-P. 148,5°, α-Aethylpiperidin, Siede-P. 142—145°, Norhydrotropidin, Siede-P. 161°.

Es giebt noch mehr Gründe, welche gegen die Ladenburg'sche Auffassung sprechen und ist das folgende Beweismaterial dazu besonders durch die Arbeiten von Merling geliefert:

1. Das Tropin liefert bei der Oxydation eine *zwei*basische Säure. Diese wichtige Thatsache ist auch von Liebermann[1]) gefunden worden und ist mit der von Ladenburg angenommenen *einen* Seitenkette in der Tropinformel nicht vereinbar.

2. Das Tropin läfst sich durch einfache Reaktionen in Verbindungen

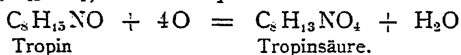
---

[1]) Liebermann, B. **24**, 606.

der aromatischen Reihe überführen; auch hierfür bieten die Ladenburg'schen Konstitutionsformeln keinerlei Anhaltspunkte.

Wir werden daher jetzt diese Merling'schen Arbeiten näher betrachten.

Merling erhielt durch Oxydation des Tropins mittelst Chromsäure eine Säure $C_8H_{13}NO_4$, die er *Tropinsäure* nannte:

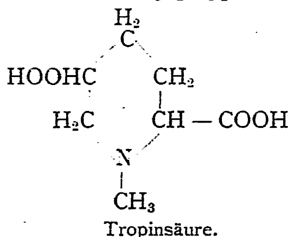


$$C_8H_{15}NO + 4O = C_8H_{13}NO_4 + H_2O$$

Tropin Tropinsäure.

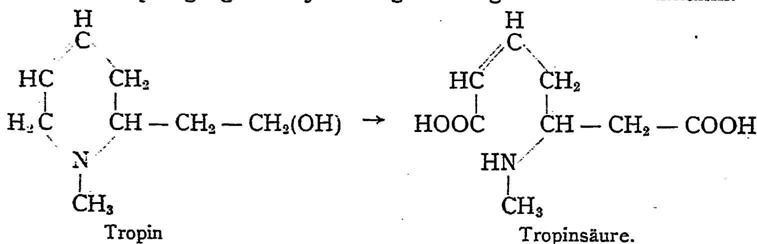
Diese Säure, in kaltem Wasser, Alkohol und Äther sehr wenig löslich, krystallisiert aus heifsem Wasser oder Alkohol in Nadeln. Sie schmilzt bei 248° und verliert dabei ein Molekül Kohlensäure; bei der Destillation über Kalk entsteht eine in Wasser leicht lösliche Base, die Merling zwar nicht sicher identifizieren konnte, aber die er als Methylpiperidin anspricht.

Die Tropinsäure ist optisch inaktiv und besitzt eine am Stickstoff befindliche Methylgruppe (Liebermann und Cybulski[1]). Das Studium ihrer Salze und Ester erwies die Tropinsäure als eine zweibasische Säure, $C_6H_{11}N(COOH)_2$. Merling betrachtet sie als eine N-Methylpiperidindicarbonsäure und nimmt aus Gründen, die wir weiter unten besprechen werden für die Carboxylgruppen die $\alpha\beta'$-Stellung an.



Tropinsäure.

Die Bildung einer zweibasischen Säure durch Oxydation des Tropins suchte Ladenburg[2]) mit seiner Tropinformel in Einklang zu bringen, indem er eine Aufsprengung des Pyridinringes in folgender Weise annahm.



Tropin Tropinsäure.

---

[1]) Liebermann und Cybulski, B. **28**, 584.

[2]) Ladenburg, B. **29**, 421.

Gegen diese Auffassung aber sprechen folgende Beobachtungen von Willstätter[1]:

1. Die Tropinsäure entfärbt nicht Kaliumpermanganat in saurer Lösung; sie kann also keine Aethylenverbindung enthalten.

2. Ihre Ester haben den Charakter von tertiären Basen.

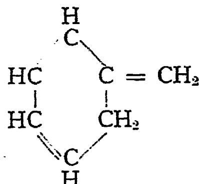
3. Das Jodmethylat ihres Dimethylesters wird in der Kalischmelze zersetzt unter Bildung von normaler Adipinsäure.

4. Dasselbe Jodmethylat verhält sich, wenn man es dem Hofmann'schen Abbauverfahren unterwirft, absolut gleich dem Piperidin (Seite 29).

Da durch diese Ausführungen die Ladenburg'sche Tropinsäureformel ausgeschlossen war, so glaubte Merling die Tropinsäure als N-Methylpiperidindicarbonsäure bewiesen und richtete seine weiteren Untersuchungen auf das Tropiliden und Tropilen, wobei er folgende recht auffallende Beobachtungen machte.

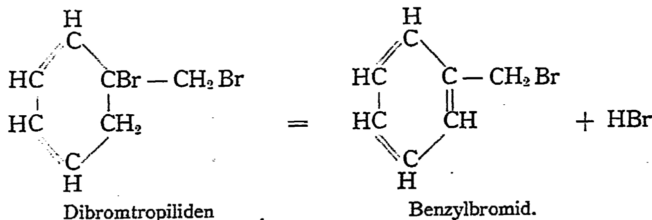
Das *Tropiliden*, C_7H_8, isomer mit dem Toluol, sollte auch eine diesem Kohlenwasserstoff sehr nahe stehende Struktur haben, denn es liefert bei der Oxydation mit Chromsäure ein Gemisch von Benzaldehyd und Benzoësäure. Bei der Behandlung mit Brom entsteht ein Dibromid, welches sich beim Erhitzen in Bromwasserstoffsäure und Benzylbromid spaltet.

Diese Thatsachen veranlaſsten Merling, dem Tropiliden folgende Konstitution zu erteilen:



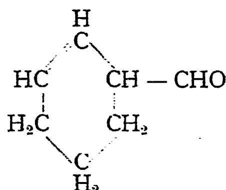
und es demgemäſs als ein *Methylendihydrobenzol* anzusehen.

Diese Formel erklärt sehr gut die Zersetzung des Dibromtropilidens in Bromwasserstoffsäure und Benzylbromid.



[1]) Willstätter, B. 28, 2277, 3271.

Auch das *Tropilen* wäre nach Merling eine aromatische Verbindung und zwar der *Tetrahydrobenzaldehyd:*



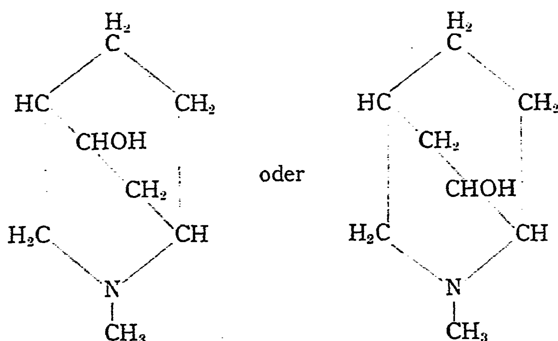
Dieser Körper zeigt nach Merling's Angaben Aldehydcharakter. Er soll Fehling'sche Flüssigkeit und ammoniakalische Silberlösung reduzieren. Das Tropilen vereinigt sich mit den Alkalibisulfiten und reagiert mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin unter Wasseraustritt. Nach seinem Molekularrefraktionsvermögen besitzt es nur eine doppelte Bindung (Eykmann [1])). Die Oxydation des Tropilens zur Benzoësäure gelang nicht; durch Permanganat wird es vielmehr in Adipinsäure (Ciamician und Silber[2])) übergeführt.

Es fragt sich nun, ob die von sechs Kohlenstoffatomen geschlossene Kette, die im Tropiliden und Tropilen herrscht, schon im Tropin vorgebildet ist, oder ob sie sich erst im Augenblicke der Zersetzung durch eine Art intramolekularer Kondensation bildet. Merling entschied sich für die erstere Auffassung, die nach seiner Meinung allein die genügende Erklärung für die Bildung der Tropinsäure als einer zweibasischen Säure ergiebt. Man gelangt in der That zu einer Formel, die diesen beiden Forderungen gerecht wird: dem Vorhandensein einer von sechs Kohlenstoffatomen geschlossenen Kette und der Anwesenheit von zwei Seitenketten im Pyridinring, wenn man in der Ladenburg'schen Tropinformel das zweite Kohlenstoffatom der Oxyaethylgruppe, anstatt es ais äufseres Glied einer offenen Kette enden zu lassen, mit dem β'-Kohlenstoffatom des Ringes wieder verknüpft. Diese Änderung erfordert zugleich eine andere Verteilung der Wasserstoffatome im Tropinmolekül: aus dem Piperideïnring wird nun ein Piperidinring.

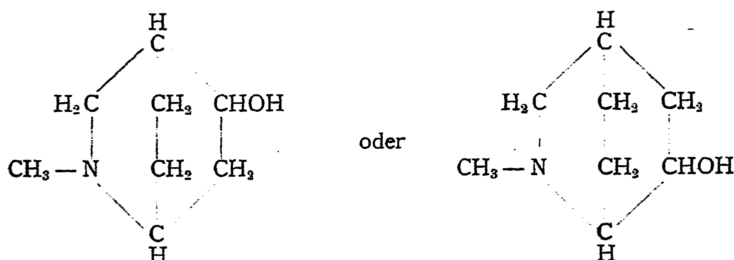
So erhielt Merling als besten Ausdruck der Konstitution des Tropins die beiden folgenden Schemata:

---

[1]) Eykman, B. **25**, 3069.
[2]) Ciamician und Silber, B. **29**, 481.



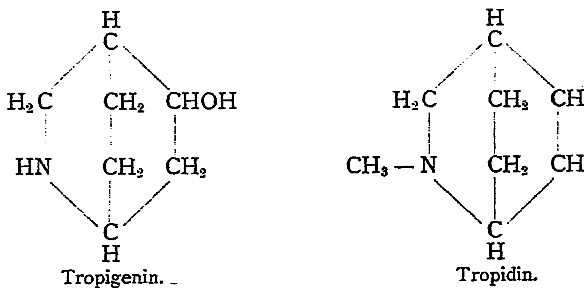
die man auch folgendermafsen schreiben kann:



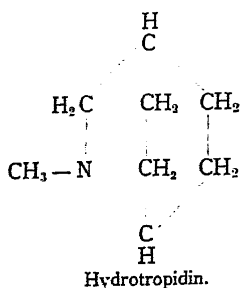
Tropin.

Bei der Betrachtung obiger Schemata sieht man, dafs sie entstanden sind aus der Vereinigung eines Benzolringes mit einem Pyridinringe (beide völlig reduziert); es bildet sich also eine Atomgruppierung, welche an das Chinolin resp. Isochinolin erinnert. Während indessen bei diesen beiden letzteren Verbindungen der Pyridin- und der Benzolring nur zwei gemeinschaftliche Kohlenstoffatome haben, sind es hier vier.

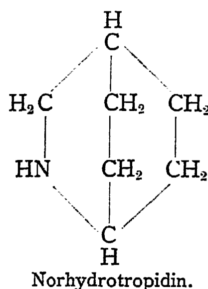
Von dieser Merling'schen Tropinformel leiten sich für die unmittelbaren Derivate des Tropins folgende Formeln ab:



Tropigenin. Tropidin.



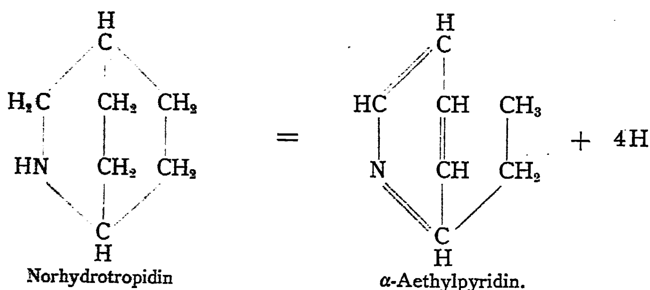
Hydrotropidin.



Norhydrotropidin.

Diese Formeln tragen ebenso gut wie die von Ladenburg den hauptsächlichsten Eigenschaften dieser Körper und ihren Beziehungen zu einander Rechnung. Man kann ihnen aber nicht die Einwendungen machen, die wir Seite 191 gegen die Ladenburg'schen ins Feld führen konnten. Sie berücksichtigen, warum die Hydroxylgruppe des Tropins bei der Oxydation widerstandsfähiger ist wie die am Stickstoff befindliche Methylgruppe, warum ferner das Tropidin schwerer zu reduzieren ist als das Allylpyridin und warum schliefslich das Norhydrotropidin einen höheren Siedepunkt besitzt als das α-Aethylpyridin. Auch erklären diese Formeln, warum das Tropin bei der Oxydation eine zweibasische, stickstoffhaltige Säure giebt und beim Stickstoffaustritt zur Bildung von hydroaromatischen Verbindungen führt. Bei den Zersetzungen des Tropins und seiner Derivate wird eben bald der Pyridinring, bald der Benzolring zerstört, und der jeweilig beständige Ring verleiht dann der Verbindung entweder den aromatischen oder den Pyridincharakter.

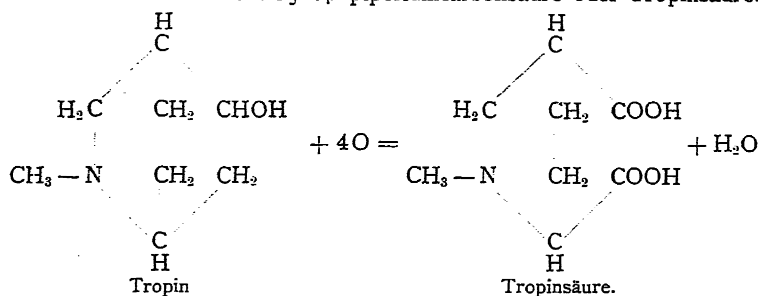
So erklärt sich die Bildung des α-Aethylpyridins bei der Destillation des Norhydrotropidins über Zinkstaub aus der Spaltung des Hydrobenzolringes.



Norhydrotropidin α-Aethylpyridin.

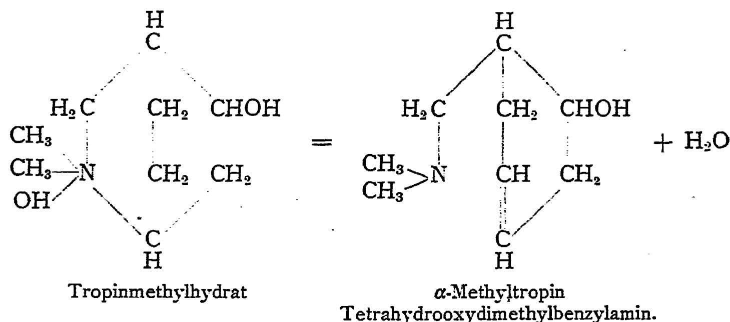
Auch bei der Oxydation des Tropins mittelst Chromsäure zeigt sich der hydroaromatische Ring als der unbeständigere; er trennt sich zwischen der Carbinol- und der benachbarten Methylengruppe auf,

und diese beiden Atomkomplexe werden dann in Carboxyl übergeführt. So erhält man die N-Methyl-$\alpha\beta'$-piperidincarbonsäure oder Tropinsäure.

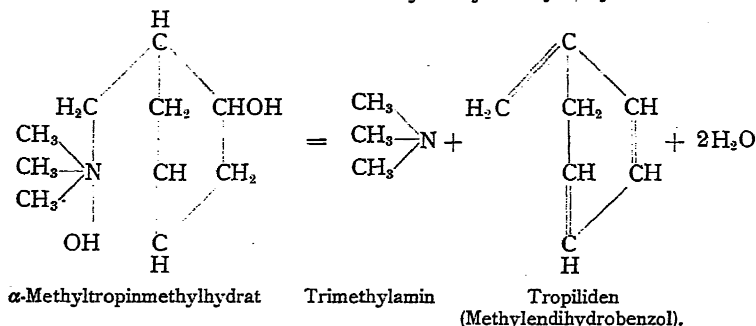


Tropin Tropinsäure.

In anderen Fällen wird gerade im Gegenteil der Piperidinring aufgespalten und es entstehen hydroaromatische Verbindungen, so bei der Hoffmann'schen Abbaumethode, die auf das Tropin übertragen, folgende Verbindungen liefert:

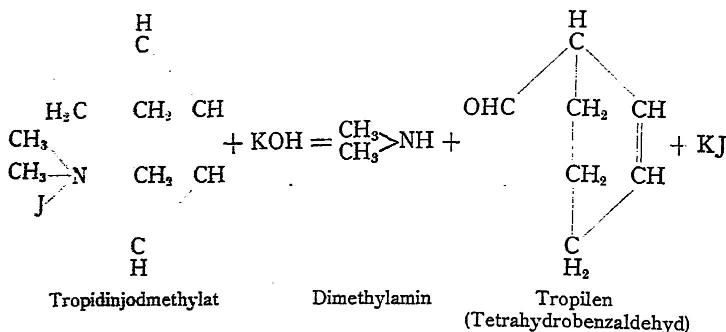


Tropinmethylhydrat α-Methyltropin Tetrahydrooxydimethylbenzylamin.



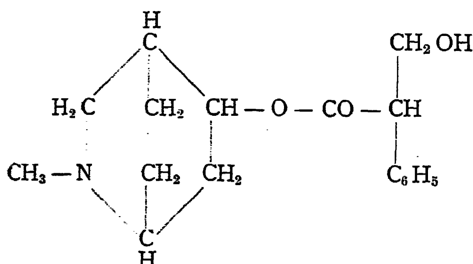
α-Methyltropinmethylhydrat Trimethylamin Tropiliden (Methylendihydrobenzol).

Die Entstehung des Tropilens aus dem Tropidinjodmethylat durch Ätzkaliwirkung erklärt sich schliefslich mit den Merling'schen Formeln in folgender Weise.

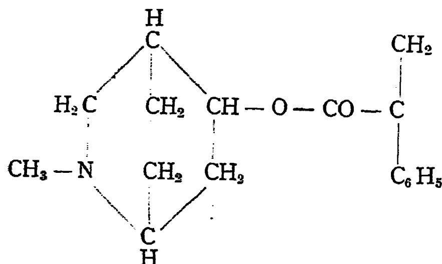


Tropidinjodmethylat Dimethylamin Tropilen (Tetrahydrobenzaldehyd)

Die natürlichen Alkaloïde schliefslich, welche Tropinester vorstellen, würden folgende Konstitutionsformeln erhalten:



Atropin und Hyoscyamin

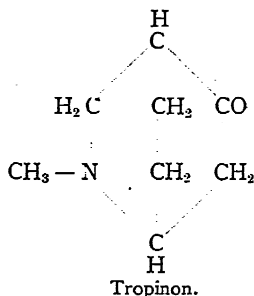


Atropamin und Belladonnin.

Tropinon, $C_8H_{13}NO$. — Seit einiger Zeit ist ein Oxydationsprodukt das Tropinon, welches zwischen dem Tropin und der Tropinsäure steht, bekannt. Es wurde fast gleichzeitig von Willstätter und von Ciamician & Silber im Jahre 1896 erhalten. Das Tropinon entsteht bei der Einwirkung von Chromsäure auf Tropin. Willstätter fand es auch, als er das Pseudotropin von Liebermann mit demselben Oxydationsmittel behandelte (s. Tropacocain).

Umgekehrt entsteht bei der Reduktion des Tropinons mit Natriumamalgam oder mit Natrium und Alkohol das Pseudotropin und nicht das Tropin. Neuerdings ist aber gefunden, dafs das Tropinon bei der *elektrolytischen* Reduktion in das Tropin selber übergeht.

Das Tropinon ist ein fester Körper, der aus Ligroin in Nadeln krystallisiert, bei 42° schmilzt und bei 224–225° unzersetzt destilliert. In Wasser, wie in den gewöhnlichen organischen Solventien ist es sehr leicht löslich. Es wird durch Chromsäure weiterhin in Tropinsäure übergeführt. Das Tropinon enthält zwei Wasserstoffatome weniger als das Tropin; es bildet mit Hydroxylamin ein Oxim, mit Phenylhydrazin ein Hydrazon; kurz, das Tropinon leitet sich vom Tropin durch Umwandlung einer CHOH-Gruppe in eine CO-Gruppe ab;



Tropinon.

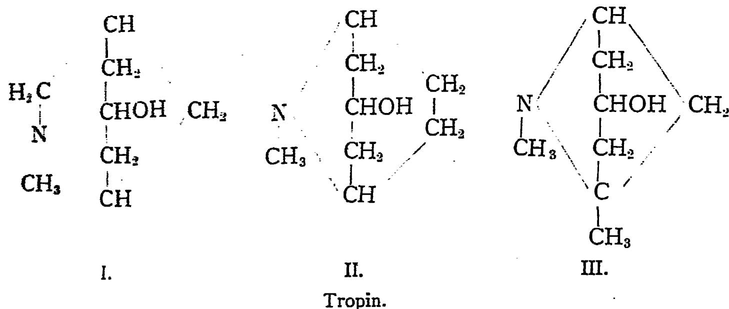
In analoger Weise, wie aus dem Tropin das Tropinon entsteht, bildet sich aus dem Tropigenin das *Nortropinon* $C_7H_{11}NO$, eine sekundäre Base mit Ketonreaktionen. Das Nortropinon krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 69–70°, die sich nicht unzersetzt destillieren lassen. Bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol entsteht das *Pseudotropigenin*.

Das Tropinon stellt also ein Keton vor, und indem Willstätter diese Verbindung mit einer so reaktionsfähigen Atomgruppe statt des Tropins, des viel indifferenteren Alkohols, zum Ausgangspunkt seiner Untersuchungen nahm, gelangte er in Anlehnung an die Merling'sche Auffassung der Tropinformel zu einer Modifikation derselben und traf damit in glücklicher Weise den richtigen Ausdruck für die Konstitution der Tropinderivate.

Willstätter fand nämlich, dafs die Ketogruppe im Tropinon zwischen zwei CH_2-Gruppen stehe und nicht wie Merling's Formel angiebt, nur *eine* CH_2-Gruppe benachbart hätte. Er bewies dies dadurch, dafs das Tropinon mit salpetriger Säure eine Diisonitrosoverbindung giebt, mit Benzaldehyd ein Dibenzalprodukt liefert, dafs es mit Diazobenzolchlorid unter Eintritt zweier Phenylhydrazinreste reagiert und dafs

schliefslich Oxalester unter Bildung von Tropinonmonooxalester und Dioxalester reagiert.

Nach diesen Untersuchungen ergiebt sich für das Tropin nur die Auswahl zwischen folgenden drei Formeln:

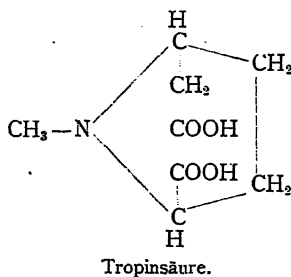


Tropin.

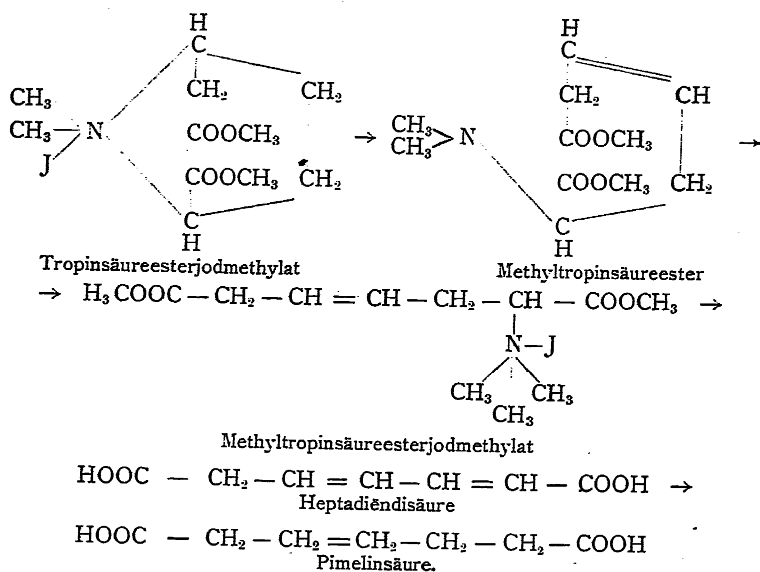
Die Entscheidung zwischen diesen erbrachte auch Willstätter, indem er zeigte, dafs im Tropin und seinen Derivaten eine unverzweigte Kette von sieben Kohlenstoffatomen vorhanden ist. Diese Bedingung erfüllt aber nur das Formelbild II.

Durch erschöpfende Methylierung der Tropinsäure gelangte er nämlich zu einer Diolefindicarbonsäure, welche bei der Reduktion mit Natriumamalgam in alkalischer Lösung sich in normale Pimelinsäure überführen liefs, (Seite 201) wodurch auch für die Tropinsäure eine unverzweigte Kette von sieben Kohlenstoffatomen folgt.

Es ist demnach folgende Konstitution für die Tropinsäure anzunehmen:


Tropinsäure.

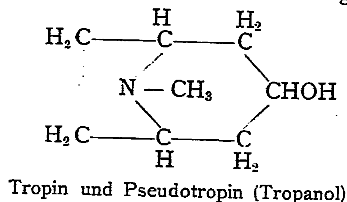
und der Abbau der Tropinsäure zur Pimelinsäure ergiebt sich in folgender Weise:



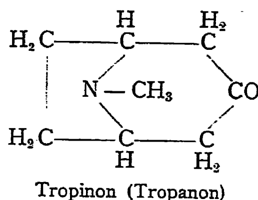
Die Tropinsäure ist demnach die *α, α' Carbonessigsäure des N-Methyl-pyrrolidins.*

Das Tropin und seine Derivate erscheinen uns jetzt als Abkömmlinge des *Cycloheptans*, in dem sich eine Stickstoffbrücke befindet, wodurch das Tropin zu einem Ringgebilde wird, das den Piperidin-, Pyrrolidin- und Heptamethylenring in eigenartiger Verknüpfung enthält. Die Synthese derartiger Ringe konnte bisher noch nicht ausgeführt werden.

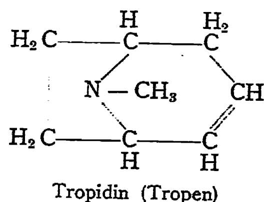
Wir erhalten demnach folgende Formeln



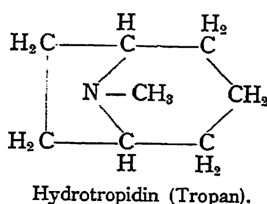
Tropin und Pseudotropin (Tropanol)



Tropinon (Tropanon)



Tropidin (Tropen)



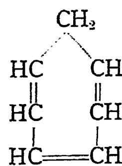
Hydrotropidin (Tropan).

Die in Klammern beigefügte Nomenklatur, die von Willstätter vor geschlagen, scheint uns in zweckmäfsiger Weise die gegenseitigen Beziehungen obiger Körper anzudeuten.

Mit diesen Formeln stehen alle bisher besprochenen Umsetzungen des Tropins in bester Übereinstimmung und besonders auch die Bildung der stickstofffreien Verbindungen.

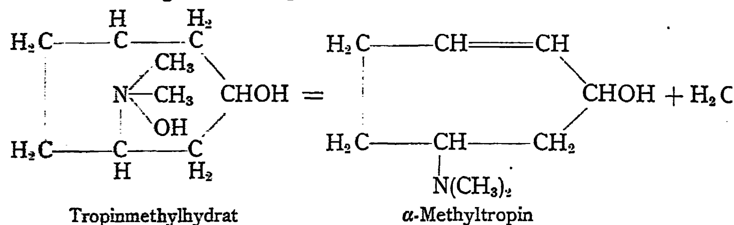
Die meisten dieser Derivate entstehen durch Jodmethylatspaltung also durch recht gelinde Eingriffe.

So bildet sich bei der erschöpfenden Methylierung von Tropidin und Tropin das *Tropiliden*, C_7H_8, welches nach unserer neuen Auffassung ein Cycloheptatrien vorstellt.

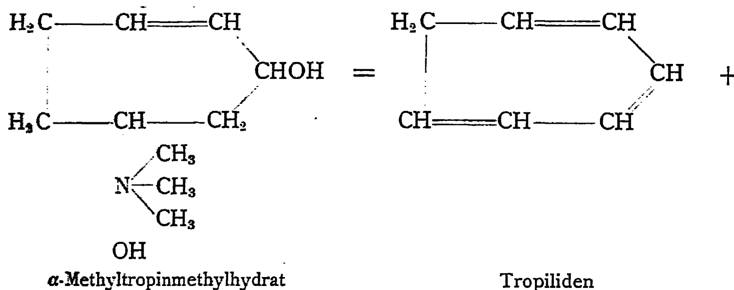


Tropiliden.

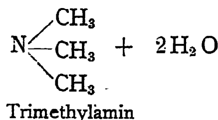
Die Bildung dieses Körpers erklärt sich aus folgenden Formeln:



Tropinmethylhydrat α-Methyltropin

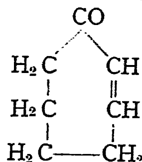


α-Methyltropinmethylhydrat Tropiliden



Trimethylamin

Neben dem Tropiliden wird bei obiger Reaktion das *Tropilen* $C_7H_{10}O$ erhalten, in welchem Willstätter nicht einen Aldehyd, wie bisher angenommen, sondern das *Cycloheptenon* ($\triangle \alpha \beta$) vermutet.

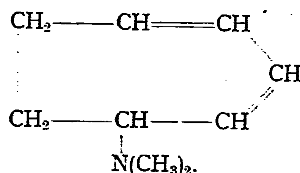


Tropilen.

Die Ketonnatur des *Tropilens* geht auch aus folgendem hervor:

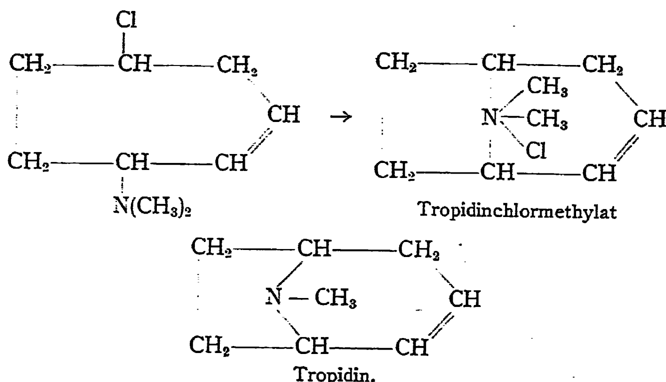
Es bildet mit Benzaldehyd eine Benzalverbindung, liefert ein Oxymethylenderivat und läfst sich nicht zu einer Säure oxydieren.

Eine partielle Synthese des Tropins von einem seiner Abbauprodukte ist seit dem Jahre 1889 bekannt (Meister, Lucius und Brüning [1]) und geht von der damals als Dihydrobenzyldimethylamin bezeichneten Verbindung aus, die inzwischen aber als *Cycloheptadiendimethylamin*



erkannt ist.

An diese Verbindung addiert sich Salzsäure und beim Erhitzen des so erhaltenen Körpers entsteht das Tropidinchlormethylat, welches bei der Destillation in Chlormethyl und Tropidin zerfällt.



Tropidinchlormethylat

Tropidin.

[1]) Meister, Lucius und Brüning, D. R. P. 69090 (23. September 1891).

Dieses Tropidin wird durch Kochen mit Ätzalkalien in Tropi übergeführt und letzteres in der schon besprochenen Weise zu Atropi synthetisiert.

Tropeïne. Das Atropin kann, wie wir oben berichtet, aus der Tropin und der Tropasäure durch Einwirkung von verdünnter Sal: säure synthetisiert werden. Ladenburg[1]) ersetzte nun bei dieser Reaktio die Tropasäure durch andere aromatische Säuren und stellte auf dies Weise eine Reihe von Estern dar, welche in ihrer Konstitution der Atropin analog sind und die er *Tropeïne* nannte. Aufser von Lader burg sind auch solche Tropeïne von anderer Seite dargestellt worder und besonders Merck[2]) hat diese Reaktion auch auf die Säuren de Fettreihe ausgedehnt.

Die Tropeïne sind krystallisierte Körper von basischer Natur; einig‹ nähern sich in ihren physiologischen Wirkungen dem Atropin. Im fol genden zählen wir die interessantesten dieser Verbindungen auf:

1. *Benzoyltropeïn,* $C_8H_{14}N-O-CO-C_6H_5$, Blättchen vom Schmelz punkt 41–42°, giftig, aber ohne mydriatische Wirkung.

2. *Salicyltropeïn* $C_8H_{14}N-O-CO-C_6H_4-OH$, Blättchen vom Schmelzpunkt 58–60°, auch ohne mydriatische Wirkung.

3. *Oxytoluyltropeïn,* $C_8H_{14}N-O-CO-CHOH-C_6H_5$ (*Homatropin*) Prismen vom Schmelzpunkt 95–98°; dieses Homatropin wird an Stelle des Atropins pharmaceutisch benutzt, da seine Wirkung auf die Pupille etwa ebenso energisch ist, wie die des natürlichen Alkaloïds und den Vorteil hat, weit rascher, in etwa 12–24 Stunden zu verschwinden, während die Atropinwirkung circa 8 Tage anhält. Seine Giftigkeit ist auch geringer.

4 *Cinnamyltropeïn,* $C_8H_{14}N-O-CO-CH=CH-C_6H_5$. Blättchen vom Schmelzpunkt 70°, sehr giftig, aber ohne mydriatische Wirkung.

5. *Atropyltropeïn,* $C_8H_{14}N-O-CO-\underset{\underset{\displaystyle CH_2}{\|}}{C}-C_6H_5$. Identisch mit Atropamin, ohne mydriatische Wirkung.

6. *Atrolactyltropeïn,* $C_8H_{14}N-O-CO-\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{COH}-C_6H_5$ (Pseudoatropin). Nadeln vom Schmelzpunkt 119–120°. Mydriatisch.

---

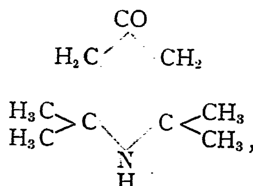
[1]) Ladenburg, B. **13**, 106, 1080, 1137, 1549; **15**, 1025; **22**, 2590; A. **217**, 74.
[2]) Merck, Bl. (3), **14**, 837.

7. *Lactyltropeïn*, $C_8H_{14}N—O—CO—CHOH—CH_3$, Nadeln vom Schmelzpunkt 74—75°. Wirkt auf die Atmung und Herzbewegung ein.

Es ist auffallend, dafs alle Tropeïne, die mydriatisch wirken, ein alkoholisches Hydroxyl einschliefsen; diejenigen, die kein Hydroxyl oder dasselbe als Phenolgruppe enthalten, sind ohne Wirkung auf die Pupille.

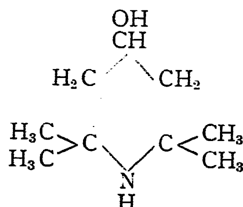
Man hat auch Tropeïne darzustellen versucht, die statt des Tropinkerns andere synthetisch erhaltene Ringe von ähnlicher Konstitution enthalten und ist man dadurch auch in der That zu mydriatisch wirkenden Alkaloïden gelangt.

Als Grundbase dafür diente das *Triacetonamin*:

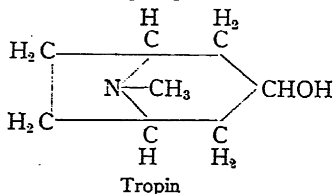


das von Heinz[1]) aus Aceton und Ammoniak erhalten wurde.

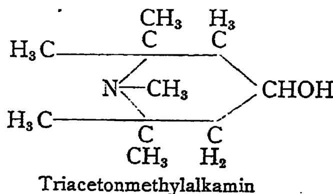
Den Zusammenhang dieses Triacetonamins zu den Tropinbasen stellte E. Fischer[2]) her, indem er diese Base zuerst reduzierte, wodurch sie in das *Triacetonalkamin*:



überging und dieses dann am Stickstoff methylierte. Das so synthetisierte *Triacetonmethylalkamin*, Krystalle vom Schmelzpunkt 74°, zeigt mit dem Tropin grofse Ähnlichkeit:



Tropin



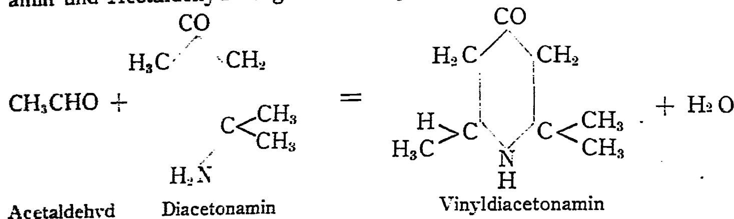
Triacetonmethylalkamin

---

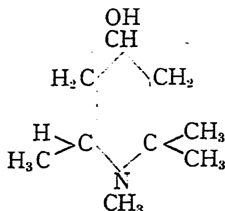
1) Heinz, A. **189**, 214; **191**, 124; **198**, 69.
2) E. Fischer, B. 1, **6**, 1604, 2236; **17**, 1797.

und geht durch Austausch des Hydroxylwasserstoffatoms gegen das Radikal der Mandelsäure in ein *Amygdalyl-Triacetonmethylalkamin* über, das ausgesprochene Mydriasis zeigt und dem Homatropin analog ist.

Auch das niedere Homologe des Triacetonamins, das aus Diacetonamin und Acetaldehyd dargestellte *Vinyldiacetonamin* (Heinz):



wurde wie das Triacetonamin zur Synthese von „Tropeïnen" benutzt, indem man zuerst daraus das *N-Methylvinyldiacetonalkamin*



darstellte und dieses in die Amydalyl-Verbindung überführte (Harries [1]). Bei der Darstellung des N-Methylvinyldiacetonalkamins bildeten sich aber zwei stereoisomere Alkamine; das α- (Schmelzp. 137—138°) und das β- (Schmelzp. 160—161°) Alkamin.

Die Entstehung dieser beiden Stereoisomeren erklärt sich durch das Vorhandensein zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome im Ring, wie dies auch für den Piperidinring mit zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen schon wiederholt beobachtet ist (Levy & Wolffenstein, Marcuse & Wolffenstein [2]).

Bei der Überführung dieser stereoisomeren Alkamine in das Mandelsäurealkaloïd gab aber nur das eine, das β-Alkamin, eine mydriatisch wirksame Verbindung, während das aus dem α-Alkamin gewonnene Tropin unwirksam ist.

Das *β-Oxytoluyl-n-Methylvinyldiacetonalkamin* $C_9H_{18}N-O-CO-CHOH-C_6H_5$, Euphtalmin genannt [3]), reagiert basisch, bildet Prismen vom Schmelzpunkt 113°.

---

[1]) Harries, A. **294**, 336; **296**, 328.
[2]) Levy & Wolffenstein B. **29**, 1959; Marcuse & Wolffenstein B. **32**, 2525.
[3]) Harries, B. **31**, 665.

Das *α-Oxytolmyl-n-Methylvinyldiacetonalkamin* $C_9H_{18}N — O — CO — CHOH — C_6H_5$ ist ein zähes Öl.

Bei den natürlichen Solanaceenalkaloïden finden wir denselben Fall, dafs stereoisomer zusammengesetzte Alkaloïde in physiologischer Beziehung verschieden wirken. So ist das Mandelsäurealkaloïd des Tropins (Homatropin) ein starkes Mydriaticum, während das des stereoisomeren ψ-Tropins unwirksam ist.

Diese Übereinstimmung zwischen den natürlichen und synthetischen „Tropeïnen" ist sehr beachtenswert.

Pseudotropin, $C_8H_{15}NO$. — Dieses Isomere des Tropins bildet nach Angaben von Ladenburg[1]) das basische Spaltungsprodukt bei der Verseifung des Hyoscins. (Seite 177.) Es bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 106° und vom Siedepunkt 242°. Es löst sich sehr leicht in Wasser, ist weniger hygroskopisch als Tropin und besitzt tertiären Basencharakter. In seiner Konstitution steht es jedenfalls dem Tropin sehr nahe.

Dieses Pseudotropin von Ladenburg darf nicht mit demjenigen von Liebermann verwechselt werden, welches dieser Forscher bei der Verseifung des Tropacocaïns, einem Coca-Alkaloïd erhielt. Diese früher als gleich angesehenen Alkaloïde sind nicht identisch.

Den Zusammenhang des Pseudotropins mit dem Oscin und Scopolin haben wir schon besprochen. (Seite 177.)

Scopolin, $C_8H_{13}NO_2$. — Das Scopolin ist das Spaltungsprodukt des Scopolamins (Atroscins). Es wurde zuerst von Schmidt[2]) erhalten, Hesse, der es aus dem sogenannten Atroscin gewann, nannte es *Oscin.* (Seite 179.)

Es krystallisiert aus Ligroin oder Chloroform in Prismen vom Schmelzpunkt 110°. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, wenig löslich in Äther. Es ist eine tertiäre Base und optisch inaktiv. Das Scopolin besitzt eine Methylgruppe am Stickstoff. Durch übermangansaures Kali oder Baryum entsteht eine sekundäre Base, das *Scopoligenin,* $C_7H_{11}NO_2$, Prismen vom Schmelzpunkt 205—206°. Es bildet eine Nitrosoverbindung und wird durch Jodmethyl wieder in Scopolin übergeführt. Von den beiden Sauerstoffatomen, die das Scopolin besitzt, ist das eine wahrscheinlich als Ketosauerstoff enthalten, während das andere sich als im Hydroxylsauerstoff verhält. Diese Hydroxylgruppe wird durch organische Säuren in Gegenwart von Salzsäure esterifiziert.

---

[1]) Ladenburg, B. **13**, 1549; **14**, 1870; **17**, 151; **25**, 2388; A. **276**, 345.

wodurch sich die den Tropeïnen (Merk[4])) analogen *Scopoleïne* bilden. Schmidt und Luboldt[5]) gelangten zu diesen Scopoleïnen durch Einwirkung verschiedener Säureanhydride auf Scopolin. Bei Vergleichung der Bruttoformeln des Scopolins $C_8H_{13}NO_2$ und des Tropins $C_8H_{15}NO$ liegt die Annahme nahe, dafs die erstere dieser Basen durch Umwandlung einer CH_2-Gruppe in eine CO-Gruppe sich bildet; das scheint auch nach neueren Untersuchungen von Schmidt und Luboldt[1]) der Fall zu sein.

---

[4]) Merck, B. **28**, Ref. 520.
[5]) Schmidt und Luboldt, A. Pharm. **236**, 11, 33.

XI. Alkaloïde der Cocablätter (Cocaïne).

Die Blätter von *Erythroxylon Coca* (Familie der Erythroxylaceen) enthalten eine ziemlich grofse Zahl von Alkaloïden, die fast alle in chemischer Beziehung eng mit einander verwandt sind. Man hat bis jetzt folgende isoliert.

1.	Cocaïn	$C_{17}H_{21}NO_4$
2.	Cinnamylcocaïn .	$C_{19}H_{23}NO_4$
3.	α-Truxillin . . .	$(C_{19}H_{23}NO_4)_2$
4.	β-Truxillin . . .	$(C_{19}H_{23}NO_4)_2$
5.	Benzoylecgonin .	$C_{16}H_{19}NO_4$
6.	Tropacocaïn . . .	$C_{15}H_{19}NO_2$
7.	Hygrin	$C_8H_{15}NO$
8.	Cuscohygrin . . .	$C_{13}H_{24}NO_2$

Neuerdings ist von Günther[1]) ein Methylcocaïn $C_{18}H_{23}NO_4$ aufgefunden, über das aber erst noch weitere Mitteilungen zu erwarten sind.

Die ersten vier Alkaloïde kommen bei weitem am häufigsten vor und finden sich in allen Coca-Varietäten. Die Coca-Alkaloïde, auch *Cocaïne* genannt, sind alle Ester einer und derselben Verbindung, des *Ecgonins*. Bei der Verseifung mit Alkali oder mit Säuren zerfallen die Cocaïne in Ecgonin, Methylalkohol und eine aromatische Säure; diese letztere wechselt in ihrer Zusammensetzung, während die beiden ersteren gleich bleiben, nur die oben erwähnte Günther'sche Coca-Base giebt als Spaltungsprodukt Aethylalkohol; das Cocaïn enthält Benzoësäure, das Cinnamylcocaïn Zimmtsäure und die Truxilline zwei isomere Truxillsäuren.

Aufser diesen Säuren hat man bei der Verseifung des rohen Alkaloïdgemenges, wie man es aus der Pflanze direkt erhält, auch andere Säuren erhalten *(Isozimmtsäure, Allozimmtsäure, Homococaïnsäure, Homoisococaïnsäure).* Aus dem Vorkommen dieser Säuren mufs man

---

[1]) Günther, *Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft* **9**, 38.

wohl auch auf das Vorhandensein der entsprechenden Cocaïne in den Cocablättern schliefsen, bisher hat man aber diese noch nicht daraus isoliert.

Von allen Cocaïnen ist es eigentlich nur das erste, das Cocaïn selbst, welches einen therapeutischen Wert besitzt; die andern sind ohne besondere physiologische Wirkung. Dank den Arbeiten von Liebermann kann man aber diese Nebenalkaloïde, wie wir weiter unten sehen werden, jetzt auch nutzbar machen.

I. Cocaïn.

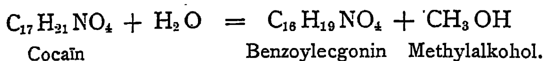
Das Cocaïn wurde im Jahre 1860 von Niemann[1]) isoliert und besitzt die Formel $H_{17}H_{21}NO_4$ (Lossen[2])). Es findet sich in den Cocablättern nur in kleiner Menge (höchstens bis zu 1 %).

Es krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 98°. In Wasser ist es wenig löslich. Seine Lösungen schmecken bitter, reagieren alkalisch und sind linksdrehend; das salzsaure Salz zeigt in wässeriger Lösung $[\alpha]_D = -71{,}95^0$ (Hérissey[3])).

In der Medizin wird es gewöhnlich als lokales Anästheticum in Form seines salzsauren Salzes verwandt.

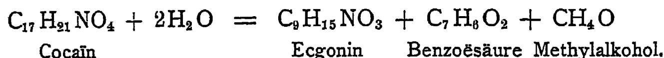
Das Cocaïn ist eine tertiäre Base. Es enthält ein Methoxyl und am Stickstoff eine Methylgruppe (Herzig und Meyer[4])).

Das Cocaïn ist ein Ester; Kochen mit Wasser genügt schon, es zu verseifen, wobei es in *Benzoylecgonin* und Methylalkohol zerfällt (Paul[5]), Einhorn[6])):



$$\underset{\text{Cocaïn}}{C_{17}H_{21}NO_4} + H_2O = \underset{\text{Benzoylecgonin}}{C_{16}H_{19}NO_4} + \underset{\text{Methylalkohol.}}{CH_3OH}$$

Ersetzt man bei dieser Spaltung das Wasser durch Mineralsäuren, Barytwasser oder Alkalilaugen, so wird das Benzoylecgonin weiter zersetzt und es entsteht Ecgonin, Benzoësäure und Methylalkohol (Lossen[7]), Calmels und Gossin[8])):

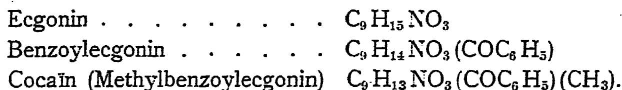


$$\underset{\text{Cocaïn}}{C_{17}H_{21}NO_4} + 2H_2O = \underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} + \underset{\text{Benzoësäure}}{C_7H_6O_2} + \underset{\text{Methylalkohol.}}{CH_4O}$$

---

1) Niemann, A. **114**, 213.
2) Lossen, A. **133**, 351.
3) Hérissey, J. Ph. chim. [6], **7**, 59.
4) Herzig und Meyer, B. **27**, 319; M. **15**, 613.
5) Paul, *Pharmaceutical Journal*, **3**, 325.
6) Einhorn, B. **21**, 47.
7) Lossen, A. **133**, 351.
8) Calmels und Gossin, C. r. **100**, 143.

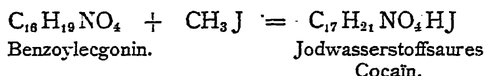
Das Cocaïn stellt also ein Ecgonin vor, in dem ein Wasserstoffatom durch die Benzoylgruppe und ein anderes durch die Methylgruppe ersetzt ist:



Ecgonin . . . . $C_9H_{15}NO_3$
Benzoylecgonin . . . . $C_9H_{14}NO_3(COC_6H_5)$
Cocaïn (Methylbenzoylecgonin) $C_9H_{13}NO_3(COC_6H_5)(CH_3)$.

Nach diesen Formeln kann man das Cocaïn vom Ecgonin ausgehend synthetisieren, und zwar führen mehrere Wege zu diesem Ziel.

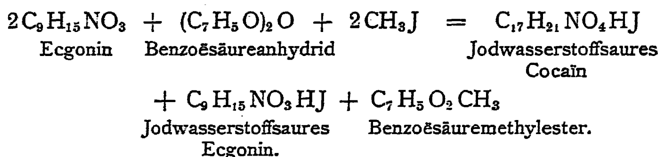
Merck[1]) und Skraup[2]) stellten im Jahre 1885 das Cocaïn künstlich dar, indem sie Benzoylecgonin mit Jodmethyl erhitzten:



$$C_{16}H_{19}NO_4 + CH_3J = C_{17}H_{21}NO_4HJ$$

Benzoylecgonin. Jodwasserstoffsaures Cocaïn.

Merck[3]) konnte dann weiterhin das Ecgonin durch eine einzige Operation in Cocaïn überführen, indem er das Ecgonin mit Benzoësäureanhydrid und Jodmethyl 10 Stunden im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzte.



$$2C_9H_{15}NO_3 + (C_7H_5O)_2O + 2CH_3J = C_{17}H_{21}NO_4HJ$$

Ecgonin Benzoësäureanhydrid Jodwasserstoffsaures Cocaïn

$$+ C_9H_{15}NO_3HJ + C_7H_5O_2CH_3$$

Jodwasserstoffsaures Ecgonin. Benzoësäuremethylester.

Die bisher besprochenen Darstellungsweisen des Cocaïns ergeben aber nur eine sehr geringe Ausbeute an diesem wertvollen Alkaloid, und erst Liebermann[4]) gelang es, ein ergiebiges Darstellungsverfahren dafür zu finden.

Durch Einwirkung von Benzoësäureanhydrid auf Ecgonin in konz. wässeriger Lösung erhielt er das Benzoylecgonin und aus diesem, durch Methylierung mittelst Salzsäure oder Schwefelsäure in methylalkoholischer Lösung das Cocaïn. Dieses Verfahren gewann erhöhte Bedeutung dadurch, daſs das in den medizinisch unbrauchbaren Cocanebenalkaloïden aufgefundene Ecgonin nutzbar gemacht und in Cocaïn übergeführt werden konnte. Hierdurch gewinnt man eine gröſsere Menge reines Cocaïn als überhaupt ursprünglich in der Pflanze gebildet war.

---

1) Merck, B. **18**, 2264.
2) Skraup, M. **6**, 556.
3) Merck, B. **18**, 2952.
4) Liebermann, B. **21**, 3196; **27**, 2051.

Einhorn[1]) gelangte ebenfalls zum Cocaïn, indem er das Ecgonin erst methylierte und den so erhaltenen salzsauren Ecgoninmethylester mit Benzoylchlorid erhitzte.

Wenn man bei den vorhergehenden Reaktionen den Methylalkohol durch andere Alkohole ersetzt, so erhält man eine Reihe von höheren Cocaïnhomologen. Diese Verbindungen besitzen fast dieselben physiologischen Eigenschaften wie das Cocaïn; indessen weisen sie keine besonderen Vorteile in therapeutischer Beziehung gegen das natürliche Alkaloïd auf. Das *Cocaethylin*, von Merck zuerst erhalten, bildet Prismen vom Schmelzpunkt 109°; wahrscheinlich ist es mit dem eingangs erwähnten, von Günther aufgefundenen Cocanebenalkaloïd vom Schmelzpunkt 110—111° identisch und nicht blofs isomer, wie derselbe annimmt.

2. Cinnamylcocaïn.

Diese Base findet sich in fast allen Cocavarietäten, besonders aber in der von Java, worin es fast die Hälfte der gesamten Alkaloïde ausmacht. Seine Anwesenheit wurde im Jahre 1889 von Giesel[2]) konstatiert und seine Konstitution von Liebermann[3]) untersucht, der es auch aus dem Ecgonin durch Einwirkung von Zimmtsäureanhydrid und darauffolgender Behandlung mit Methylalkohol wieder aufbauen konnte.

Das Cinnamylcocaïn ist also ein Cocaïn, in dem das Radikal der Benzoësäure durch das der Zimmtsäure ersetzt ist.

Das Cinnamylcocaïn kann auch krystallisiert erhalten werden beim Abkühlen seiner heifsen Benzol-Ligroinlösung. Es bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 121°. In Wasser und Äther ist es fast unlöslich; leicht löslich in Alkohol. Seine Lösungen sind linksdrehend.

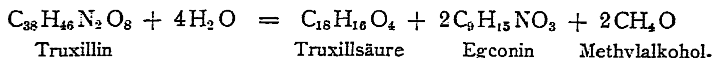
3. u. 4. α- und β-Truxilline.

Hesse[4]) gewann im Jahre 1887 von einer aus Truxillo (Peru) stammenden Coca ein amorphes Alkaloïd, das er *Cocamin* nannte und dem er die Formel $C_{19}H_{23}NO_4$ gab. Schon im darauf folgenden Jahre konnte indes Liebermann[5]) zeigen, dafs das sogenannte Cocamin kein einheitliches Produkt wäre, sondern ein Gemenge zweier isomerer Cocaïne von der verdoppelten Formel $C_{38}H_{46}N_2O_8$. Bei der Verseifung

---

[1]) Einhorn, B. **21**, 47, 3335; B. **22**, Ref. 619; B. **27**, 2960; Ref. 953; Einhorn und Willstätter, B. **27**, 1523.
[2]) Giesel, *Pharmazeutische Zeitung*, **34**, 516.
[3]) Liebermann, B. **21**, 3372.
[4]) Hesse, *Pharmazeutische Zeitung*, **32**, 407, 668; B. **22**, 665; A. **271**, 180.
[5]) Liebermann, B. **21**, 2342; **22**, 672.

dieser Alkaloïde mit Barythydrat erhielt er als Spaltungsstücke Ecgonin, Methylalkohol und zwei Säuren von der Formel $C_{18}H_{16}O_4$, *α*- und *β-Truxillsäure* genannt, während die entsprechenden Alkaloïde als *α*- und *β-Truxillin* bezeichnet werden.



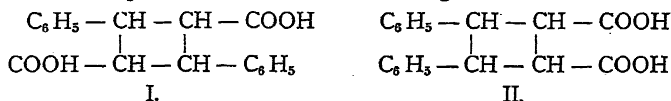
Bald darauf gelang es auch Liebermann und Drory[1]) die beiden Truxilline darzustellen, indem sie das Ecgonin mit den Truxillsäureanhydriden und Methylalkohol behandelten. Die Truxilline sind also analog den anderen Cocabasen konstituiert; es sind zwei *Truxillylecgoninmethylester* $(C_9H_{13}NO_3)_2(CH_3)_2C_{18}H_{14}O_2$.

Das *α*-**Truxillin** ist amorph und schmilzt bei 80°; es ist linksdrehend; in Wasser und Ligroin wenig löslich, in den anderen Lösungsmitteln leicht löslich. Es schmeckt ausgesprochen bitter.

Das *β*-**Truxillin** hat ähnliche Eigenschaften; es ist ebenfalls amorph, beginnt bei 45° zu schmelzen und unterscheidet sich von seinem Isomeren durch seine geringere Löslichkeit in Alkohol.

Truxillsäuren. Die Konstitution dieser Säuren wurde durch Untersuchungen von Liebermann und seinen Schülern[2]) aufgeklärt.

Die Truxillsäuren, $(C_9H_8O_2)_2$, sind der Zimmtsäure polymer und gehen bei der Destillation in diese Säure über. Da die Truxillsäuren kein Brom aufnehmen, und bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat kein Benzaldehyd entsteht, so spricht das für die Abwesenheit einer doppelten Bindung im Molekül. Sie sind danach fraglos Abkömmlinge des Tetramethylens. Man teilt ihnen die folgenden Formeln zu:



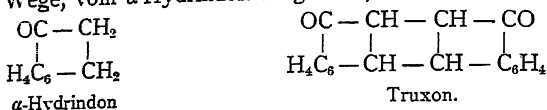
Die *α-Truxillsäure* krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 274°. In heißem Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln ist sie sehr wenig löslich. Bei der Kalischmelze bildet sich Benzoësäure und Essigsäure. Mit Phosphorpentachlorid behandelt, entsteht ein Chlorid, welches mit *α*-truxillsaurem Natrium erhitzt ein Anhydrid von der Formel $(C_9H_7O)_2O$ bildet. Durch rauchende Schwefelsäure bildet sich aus der *α*-Truxillsäure *Truxon* $(C_9H_6O)_n$, vom Schmelzpunkt 289°, das unzersetzt sublimiert.

---

[1]) Liebermann und Drory, B. **22**, 130, 680.

[2]) Liebermann, B. **21**, 2342; **22**, 124, 130, 680, 782, 2240, 2256, 2261; **23**, 317, 2516; **24**. 2589; **25**, 90; **26**, 834; **27**, 1410, 1416; **31**, 2095.

Hausmann[1]) gelangte zu diesem Truxon noch auf einem ganz anderen Wege, vom α-Hydrindon ausgehend,

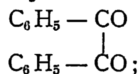


α-Hydrindon Truxon.

welche Darstellungsweise auch leicht das Entstehen eines Tetramethylenringes im Truxon erkennen läfst.

Wahrscheinlich findet die Konstitution der α-Truxillsäure in der Formel I ihren Ausdruck.

Die *β-Truxillsäure* ist in heifsem Wasser löslicher wie ihre isomere Säure. Sie schmilzt bei 206°. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht Benzoësäure und Benzil:



es muss daher in ihr ein Rest

$$\begin{array}{l} C_6H_5 - C \\ \quad\quad\;\; | \\ C_6H_5 - C \end{array}$$

enthalten sein.

Beim Erhitzen entpolymerisiert sie sich und bildet Zimmtsäure. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid entsteht das Anhydrid $C_{18}H_{14}O_3$, das sich mit Resorcin zu einem Fluoresceïn kondensiert. Alle diese Thatsachen zeigen, dafs der β-Truxillsäure die Formel II zukommt.

Diese beiden aus der Coca gewonnenen Truxillsäuren resp. ihre Anhydride werden durch Alkalien in stereoisomere Säuren, in die δ- und ε-Truxillsäuren umgewandelt. In der That sind theoretisch nicht weniger als 5 Stereoisomere der Formel I zu erwarten und 6 Stereoisomere der Formel II.

5. Benzoylecgonin.

Diese Verbindung, welche bei der partiellen Verseifung des Cocaïns entsteht, findet sich, wenn auch in sehr kleiner Menge in den Cocablättern (Skraup[2]), Merck[3])). Es hat die Formel $C_{16}H_{19}NO_4$ oder $C_9H_{14}NO_3(COC_6H_5)$. Es krystallisiert aus heifsem Wasser in Prismen mit vier Molekülen Wasser; der Schmelzpunkt der wasserhaltigen Substanz liegt bei 92°, nach dem Trocknen bei 195°.

Das Benzoylecgonin unterscheidet sich von den anderen Cocaalkaloïden durch seine sauren Eigenschaften; es löst sich in Alkalien. In Wasser und Alkohol ist es leicht löslich, in Äther unlöslich.

---

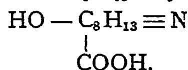
[1]) Hausmann, B. **22**, 2023.
[2]) Skraup, M. **6**, 556.
[3]) Merck, B. **18**, 1594.

Wir haben weiter oben gesehen, dafs es bei der Hydrolyse in Ecgonin und Benzoësäure gespalten wird. Liebermann und Giesel[1]) erhielten es durch Umkehrung dieser Reaktion durch Erhitzen von Ecgonin mit Benzoësäureanhydrid und etwas Wasser. Bei der Esterifizierung mit den betreffenden Alkoholen und Salzsäure entsteht Cocaïn, resp. seine Homologen.

Ecgonin. $C_9H_{15}NO_3$. — Das Ecgonin bildet das Verseifungsprodukt aller Cocaïne, die demnach als seine Ester betrachtet werden müssen. Es krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Prismen, die nach dem Trocknen bei 198—199° schmelzen; es ist linksdrehend und in Wasser leicht löslich.

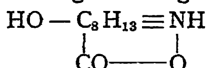
Das Ecgonin ist eine Verbindung mit dreifachen Funktionen; es reagiert gleichzeitig als tertiäre Base, als einwertiger Alkohol und als eine einbasische Säure. Seine tertiäre Basennatur bekundet sich darin, dafs es sich mit einem Molekül Halogenalkyl verbindet, um quaternäre Salze zu bilden; sein Vermögen, mit Säure-Anhydriden und -Chloriden Ester zu bilden — wie das Benzoylecgonin —, zeigt die Anwesenheit einer alkoholischen Hydroxylgruppe an; schliefslich ersieht man aus seiner Löslichkeit in Alkalien, seiner Bildungsfähigkeit von Salzen, die nicht durch Kohlensäure zersetzt werden, ebenso wie aus der Leichtigkeit, mit der es sich durch Alkohol in Gegenwart von Mineralsäuren esterifizieren läfst, das Vorhandensein einer Carboxylgruppe.

Man kann also die Formel $C_9H_{15}NO_3$ auflösen in



$$\begin{array}{l} HO - C_8H_{13} \equiv N \\ | \\ COOH. \end{array}$$

Die Thatsache indessen, dafs die Ecgoninlösungen gegen Lackmus neutral reagieren, veranlafste Einhorn zu der Annahme, dafs im freien Ecgonin die basischen und sauren Atomgruppen sich gegenseitig absättigen, wodurch eine betaïnartige Bindung entsteht:



$$\begin{array}{l} HO - C_8H_{13} \equiv NH \\ |\qquad\quad | \\ CO \text{———} O \end{array}$$

Es versteht sich von selbst, dafs das Ecgonin bei der Salzbildung den betaïnartigen Ring aufspaltet, so dafs wir dann wieder auf die erste Formel zurückkommen.

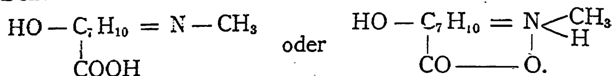
Das Ecgonin besitzt eine am Stickstoff befindliche Methylgruppe. Das folgt in erster Linie aus einer Beobachtung von Merck[2]), der beim Kochen des Ecgonins mit Barytwasser Methylamin erhielt. Ferner folgt

---

[1]) Liebermann und Giesel, B. **21**, 3196.
[2]) Merck, B. **19**, 3002.

es aus einer von Einhorn[1]) gefundenen Reaktion, dafs sich das Ecgonin bei einer gemäfsigten Oxydation mit Kaliumpermanganat in eine Verbindung $C_8H_{13}NO_3$, in das *Norecgonin* umsetzt, dessen Ester sekundäre Basen sind. Das Norecgonin bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 233°.

Demnach kann man die Formel des Ecgonins weiterhin auflösen in:

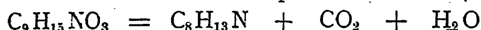


Welches ist nun die Konstitution des Atomkomplexes $C_7H_{10}NCH_3$?

Diese Frage ist jahrelang in einer Reihe ausgezeichneter Arbeiten behandelt worden, aber erst in neuerer Zeit hat sie zugleich mit der Erkenntnis der Tropinstruktur ihre Lösung gefunden.

Das Ecgonin steht nämlich in nächster Beziehung zum Tropin; es ist eine Carbonsäure des Tropins.

Dieser Zusammenhang zwischen den beiden Alkaloïden kommt nun in einer sehr charakteristischen Reaktion zum Ausdruck; das Ecgonin läfst sich nämlich äufserst leicht in Tropidin überführen (S. 218):



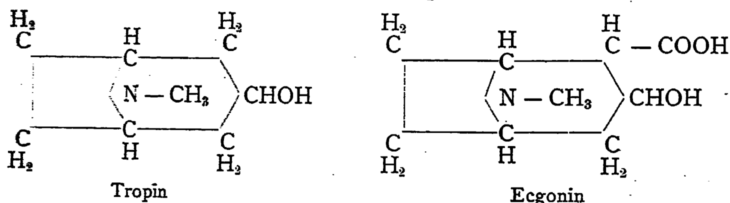
$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} = \underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N} + CO_2 + H_2O$$

Dadurch gewinnen alle Betrachtungen, die wir über die Konstitution des Tropins angestellt haben (S. 199) hier wieder erneute Bedeutung.

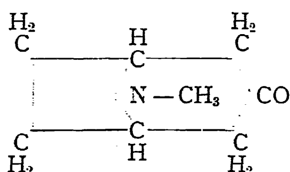
Auch die Oxydationsprodukte des Ecgonins und Tropins sind demnach die gleichen.

Durch Chromsäureeinwirkung entsteht aus beiden Basen das *Tropinon* $C_8H_{13}NO$ (S. 198) (Willstätter)[2]). Wirkt die Chromsäure stärker ein, so bildet sich sowohl aus dem Ecgonin wie Tropin die *Tropinsäure* $C_8H_{13}NO_4$ (Liebermann)[3]); während aber die vom Ecgonin erhaltene Säure optisch rechtsdrehend ist, stellt die vom Tropin abstammende Säure die inaktive Form vor.

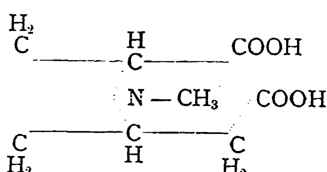
So erscheint die Konstitution des Ecgonins unter Zugrundelegung der beim Tropin entwickelten Formeln folgendermafsen:



[1]) Einhorn, B. **21**, 3029.
[2]) Willstätter, B. **31**, 2655.
[3]) Liebermann, B. **23**, 2518; **24**, 606.



Tropinon



Tropinsäure.

Im Ecgoninmolekül ist also ebenso wie im Tropin ein Ringsystem vorhanden, das aus der Kombination eines Piperidinkerns mit einem Pyrrolidinkern gebildet wird, und dessen Peripherie einen Cycloheptanring vorstellt.

Die obigen Oxydationsversuche erlauben uns aber nicht nur beim Ecgonin die Konstitution des Atomkomplexes $C_7H_{10}NCH_3$ zu erkennen, sondern sie geben uns auch zugleich Aufschlufs über die Stellung der an diesem Komplex hängenden Hydroxyl- und Carboxylgruppen.

Da nämlich Ecgonin und Tropin ein und dasselbe Tropinon ergeben und diese Reaktion doch nur auf der Überführung einer CHOH-Gruppe in eine CO-Gruppe beruht, so mufs die OH-Gruppe des Ecgoninmoleküls dieselbe Stellung inne haben, wie sie das Tropin besitzt (S. 201).

Die Lage der Carboxylgruppe ergiebt sich aus folgender Überlegung. Das Ecgonin liefert bei der Oxydation Tropinsäure und diese ist, wie wir S. 200 gesehen haben, eine *αα*-Carbonessigsäure des N-Methylpyrrolidins. Es kann also die Carboxylgruppe nicht im Pyrrolidinring gestanden haben, sondern ihre Stellung mufs im Piperidinring gewesen sein.

Das Vorhandensein eines Piperidinringes im Ecgoninmolekül war übrigens schon seit langer Zeit von Stöhr[1]) nachgewiesen, der durch Destillation des Ecgonins über Zinkstaub *α-Aethylpyridin* erhalten hatte.

Anhydroecgonin. $C_9H_{13}NO_2$. — Merck[2]) beobachtete im Jahre 1886, dafs das Ecgonin beim Erhitzen mit Phosphorpentachlorid ein Molekül Wasser verliert und sich in eine neue Base umsetzt, die er *Anhydroecgonin* nannte:



$$C_9H_{15}NO_3 = C_9H_{13}NO_2 + H_2O$$

Ecgonin — Anhydroecgonin.

Einhorn und seine Schüler[3]) nahmen dann das Studium dieser Verbindung auf und machten es zum Gegenstand einer Reihe von Arbeiten, die wir jetzt näher besprechen werden.

---

[1]) Stöhr, B, **22**, 1126.
[2]) Merck, B. **19**, 3002.
[3]) Einhorn, B. **20**, 1221; **21**, 47, 3029; **22**, 399; **23**, 1338, 2870; **25**, 1394; **26**, 324, 451, 2009; **27**, 2439, 2823; A. **280**, 96.

Das Anhydroecgonin entsteht aus dem Ecgonin nicht nur durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid, sondern auch durch andere wasserentziehende Mittel, wie Schwefelsäure, Salzsäure.

Das Anhydroecgonin bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 235°; in Wasser und Alkohol ist es leicht löslich, in Äther fast unlöslich. Seine Lösungen sind linksdrehend.

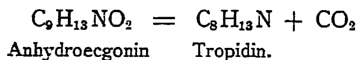
Es besitzt gleichzeitig basischen wie sauren Charakter; es enthält also gerade so wie das Ecgonin eine Carboxylgruppe und läfst sich demgemäfs durch Alkohol und Salzsäure esterifizieren, wie auch seine Alkalisalze durch Kohlensäure nicht zersetzt werden.

Andererseits ist im Anhydroecgonin die alkoholische Gruppe des Ecgonins verschwunden; es wird durch Säure-anhydride und -chloride nicht mehr angegriffen. Durch den Verlust der alkoholischen Hydroxylgruppe hat es nun dagegen den Charakter einer nicht gesättigten Verbindung angenommen; es addiert zwei Halogenatome oder zwei Wasserstoffatome, es nimmt ein Molekül Bromwasserstoffsäure oder zwei Hydroxylgruppen auf etc.

Es hat also die Umwandlung einer $-CH_2-CHOH-$ Gruppe in eine $-CH=CH-$ Gruppe stattgefunden, eine Reaktion, die vollkommen analog der Bildung des Tropidins aus dem Tropin ist.

Mit Kaliumpermanganat oder Salpetersäure oxydiert, bildet das Anhydroecgonin Bernsteinsäure; es mufs also auch die Gruppe $-CH_2-CH_2-$ enthalten, welche diese Säure hat.

Das Anhydroecgonin wird beim Erhitzen mit Salzsäure auf 280° in Kohlensäure und in eine Base $C_8H_{13}N$ zerlegt, die mit dem *Tropidin* (S. 187) identisch ist (Einhorn[1]):



$$C_9H_{13}NO_2 = C_8H_{13}N + CO_2$$

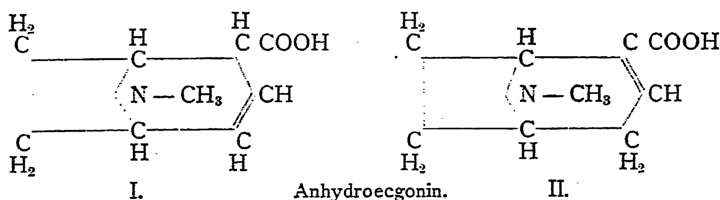
Anhydroecgonin — Tropidin.

Diese Reaktion ist von gröfster Wichtigkeit, denn sie verknüpft die Cocaalkaloïde aufs engste mit denen der Solanaceen; es wird dadurch die Möglichkeit gegeben, das Cocaïn in das Atropin überzuführen, da diese letztere Base nach dem Verfahren von Ladenburg[2]) aus dem Tropidin dargestellt werden kann. So erscheint das Anhydroecgonin ganz einfach als *Tropidinmonocarbonsäure*.

Für das Anhydroecgonin kommen demnach nur zwei Formeln in Betracht:

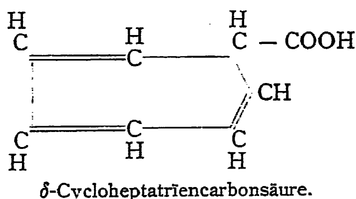
---

[1]) Einhorn, B. **23**, 1338.
[2]) Ladenburg, B. **12**, 941.



Anhydroecgonin.

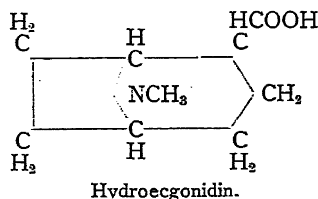
Wir entscheiden uns nach einem Vorschlage von Willstätter[1]) für die Formel I. Es läſst sich nämlich mittels des Hofmannschen Abbauverfahrens aus dem Anhydroecgonin eine stickstofffreie Säure, die sogenannte *δ-Cycloheptatrïencarbonsäure* $C_8H_8O_2$:


δ-Cycloheptatrïencarbonsäure.

gewinnen.

Diese, vom Schmelzpunkt 32°, geht durch Alkalieinwirkung in eine isomere Säure über, deren doppelte Bindung bei der Carboxylgruppe anzunehmen ist (Buchner[2])). Daher muſs bei der ursprünglichen Säure die doppelte Bindung zwischen zwei anderen Kohlenstoffatomen ihren Platz gehabt haben und im Anhydroecgonin selber kann keine $\triangle^1$-Doppelbindung vorhanden gewesen sein. Hierdurch gelangen wir für das Anhydroecgonin zu der Formel I.

Hydroecgonidin. — Das Anhydroecgonin, als ungesättigte Verbindung, nimmt bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol zwei Atome Wasserstoff auf und geht in das *Hydroecgonidin* $C_9H_{15}NO_2$ über (Willstätter[3])), dessen Konstitution unzweideutig aus der des Anhydroecgonins folgt.


Hydroecgonidin.

1) Willstätter, B. **31**, 2498; 2655.
2) Buchner, B. **31**, 2242.
3) Willstätter, B. **30**, 702.

Es ist ein gut krystallisierter neutral reagierender Körper; mit Mineralsäuren Salze bildend, optisch inaktiv.

Stickstofffreie Spaltungssäuren des Ecgonins. — Unsere heutige Auffassung des Ecgonins und seiner Derivate als Cycloheptanverbindungen findet eine besondere Stütze in den stickstofffreien Säuren, die sich aus den Ecgoninverbindungen mit Hülfe des Hofmann'schen Abbauverfahrens gewinnen lassen.

So erinnern wir uns hier an den (S. 200) besprochenen Übergang der Tropinsäure (des Oxydationsproduktes des Ecgonins und Tropins) in die siebengliedrige *Pimelinsäure* $COOH - (CH_2)_5 - COOH$.

Ferner gelang es, das Hydroecgonidin bis zu dem *Suberon* $C_7H_{12}O$:

```
H2          H2
C     H2    C
 ─────C─────\
             > CO
 ─────C─────/
C     H2    C
H2          H2
```

Suberon.

abzubauen (Willstätter[1]) und zwar auf folgende Weise.

Bei der erschöpfenden Methylierung des Hydroecgonidinaethylesters (S. 219) entsteht das *Methylhydroecgonidinesterjodmethylat*, das durch Ätzkaliwirkung seinen Stickstoff eliminiert und eine ungesättigte stickstofffreie Säure, eine *Cycloheptadiëncarbonsäure* $C_8H_{10}O_2$ bildet:

```
H2           COOC2H5
C     H      C
 │────C══════\
 │            > CH2   +   2 KOH   =
 │────CH─────/
C     │      C
H2    N—J    H2
     / │ \
  H3C CH3 CH3
```

Methylhydroecgonidinesterjodmethylat

```
H2         H
C     H    C
 │────C════\
 │          > CHCOOH  +  N(CH3)3  +  C2H5OH  +
 │────C════/            Trimethyl-
C     H    C            amin
H2         H                          KJ  +  H2O.
```

Cycloheptadiëncarbonsäure.

---

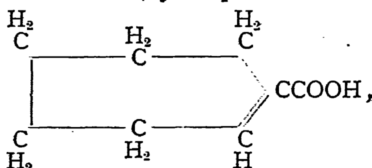
[1]) Willstätter, B. 31, 2498.

Diese Cycloheptadiëncarbonsäure wird dann zur *Cycloheptancarbonsäure* $C_7H_{13}COOH$ reduziert, in α-Stellung bromiert, das Brom mittels Barytwasser durch Hydroxyl ersetzt und schliefslich die so entstandene α-Oxysäure $C_7H_{12}OHCOOH$ durch Oxydation mit Bleisuperoxyd in Suberon verwandelt.

Weiterhin erhielt Einhorn[1]) in Gemeinschaft mit Tahara, Friedländer und Willstätter durch Jodmethylatspaltung des Ecgonins und Anhydroecgonins die *p-Methylendihydrobenzoësäure* $C_8H_8O_2$, die als ungesättigte Verbindung Wasserstoff addiert, einen Teil ihrer doppelten Bindungen so löst und in die $\triangle_1$-*Aethylcyclopentancarbonsäure* $C_8H_{12}O_2$ übergeht.

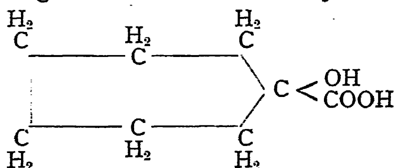
Diese beiden Säuren sind jetzt unzweifelhaft als Cycloheptanderivate erkannt (Buchner und seine Schüler[2]), Willstätter[3])).

Die $\triangle_1$-Aethylcyclopentancarbonsäure erwies sich nämlich identisch mit der $\triangle_1$*Suberencarbonsäure (Cycloheptencarbonsäure)*:



Cycloheptencarbonsäure.

deren Konstitution sich durch die folgende einfache Synthese aus dem *Suberon* ergiebt. Das Suberon wird durch Blausäureanlagerung und Verseifung des so gebildeten Nitrils in die *Oxysuberancarbonsäure*:



übergeführt, welche durch Wasserabspaltung die $\triangle_1$-*Suberencarbonsäure (Cycloheptencarbonsäure)*, krystallinische Verbindung, Schmelzpunkt 51—53° (Schmelzpunkt des Amids 126°) ergiebt.

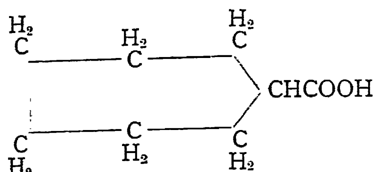
Durch Addition von zwei Wasserstoffatomen bildet sich aus der Suberencarbonsäure die gesättigte *Suberancarbonsäure* $C_8H_{14}O_2$ *(Cycloheptancarbonsäure)*.

---

[1]) Einhorn, B. **26**, 324, 1482; **27**, 2823; A. **280**, 96.

[2]) Buchner, B. **29**, 106; **30**, 632, 1949; **31**, 2241; **32**, 705; Buchner und Jacobi **31**, 399; Buchner und Lingg, B. **31**, 402, 2247; Buchner und Braren, B. **33**, 684.

[3]) Willstätter, B. **31**, 1534, 2498; B. **32**, 1635.



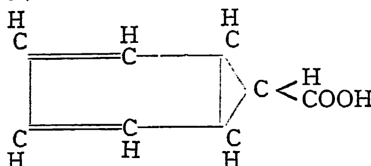
Cycloheptancarbonsäure.

Die freie Säure ist ölig; das Amid schmilzt bei 193—194°.

Erweist sich somit die $\triangle_1$-Aethylcyclopentancarbonsäure $C_8H_{12}O_2$ identisch mit der Cycloheptencarbonsäure, so folgt für die um vier Wasserstoffstoffatome ärmere p-Methylendihydrobenzoësäure $C_8H_8O_2$ ihre Identität mit der Cycloheptatriëncarbonsäure (S. 219).

Diese Identität konnte Buchner noch auf einem anderen Wege beweisen.

Buchner fand nämlich, dafs durch Einwirkung von Diazoessigester auf Benzol die sogenannte *Pseudophenylessigsäure* $C_8H_8O_2$:



Pseudophenylessigsäure.

entsteht, die durch Umwandlung in *Isophenylessigsäure* übergeht, welche je nach dem Orte der doppelten Bindungen in drei isomeren Formen auftritt. Diese Isophenylessigsäuren stellen nun richtige Cycloheptatriëncarbonsäuren vor, die drei Doppelbindungen und einen Siebenring enthalten, denn sie bilden bei der Reduktion, durch Aufnahme von sechs Wasserstoffatomen, die Cycloheptancarbonsäure (Suberancarbonsäure).

Die Cycloheptatriëncarbonsäuren gehen durch Erhitzen mit oder ohne Kali sehr leicht unter Verschiebung der doppelten Bindungen in ihre isomere Formen über (wie dies auch die Methylendihydrobenzoësäure thut). Als beständigste dieser Formen erweist sich dabei diejenige, die ihre doppelte Bindungen am nächsten der Carboxylgruppe hat (S. 219).

Wir sehen also, dafs durch erschöpfende Jodmethylatspaltung des Anhydroecgonins die Cycloheptatriëncarbonsäure und des Hydroecgonidins die Cycloheptadiëncarbonsäure entstehen, welche Säuren durch Wasserstoffaufnahme in die Cycloheptencarbonsäure und schliefslich in die Cycloheptancarbonsäure übergehen.

Die Stellung der doppelten Bindungen ist bei den ungesättigten Säuren noch nicht definitiv festgelegt.

Rechtsecgonin. — Die Formel des Ecgonins, wie wir sie oben entwickelt haben, enthält vier symmetrische Kohlenstoffatome, was eine gröfsere Zahl von Stereoisomeren des natürlichen Ecgonins voraussehen läfst. Bisher hat man allerdings nur ein einziges erhalten, das unter dem Namen *Rechtsecgonin* bekannt ist. Einhorn & Marquardt[1]) haben dieses erhalten durch Erhitzen des gewöhnlichen linksdrehenden Ecgonins oder verschiedener natürlicher Cocaïne mit Alkali. Das Rechtsecgonin unterscheidet sich von seinem Isomeren, aufser der Richtung des Drehungsvermögens, durch seinen höheren Schmelzpunkt (257°) und durch die Eigenschaften seiner Salze. Einhorn und seine Schüler[2]) haben mit dem Rechtsecgonin dieselben Reaktionen vorgenommen wie mit dem Linksecgonin und haben dabei eine Reihe von Derivaten erhalten, von denen die einen mit denjenigen der natürlichen Base identisch sind, und die anderen sich von diesen nur in ihren optischen Eigenschaften unterscheiden.

So liefert das Rechtsecgonin durch Wasserabspaltung ein Anhydroecgonin und durch Oxydation eine Tropinsäure (Liebermann[3])), die beide identisch mit den aus dem natürlichen Linksecgonin stammenden Verbindungen sind und dasselbe und gleiche Drehungsvermögen besitzen.

Das beweist, dafs bei der Bildung des Rechtsecgonins aus dem Linksecgonin nur das asymmetrische Kohlenstoffatom beteiligt ist, welches die Gruppe HOH trägt.

Unterwirft man dagegen das Rechtsecgonin der Einwirkung schwächerer Reagentien, wobei die HOH-Gruppe intakt bleibt, so gelangt man zu Verbindungen, die von denen des Linksecgonins verschieden sind. So wird das Rechtsecgonin durch Kaliumpermanganat in ein *Rechtsnorecgonin* übergeführt; mit Alkohol und Salzsäure erhält man rechtsdrehende Ester, schliefslich durch Behandlung des Methylesters mit Benzoylchlorid ein *Rechtscocain* (Einhorn und Marquardt). Das Rechtscocaïn ist eine krystallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 46—47°; in physiologischer Beziehung dem gewöhnlichen Cocaïn sehr ähnlich; nur scheint seine anästhesierende Wirkung etwas rascher einzutreten.

Liebermann und Giesel[4]) haben das Rechtscocaïn auch als Nebenprodukt bei der Esterifizierung des natürlichen Ecgonins erhalten und schliefsen daraus, dafs das Letztere von der Rechtsmodifikation enthielt.

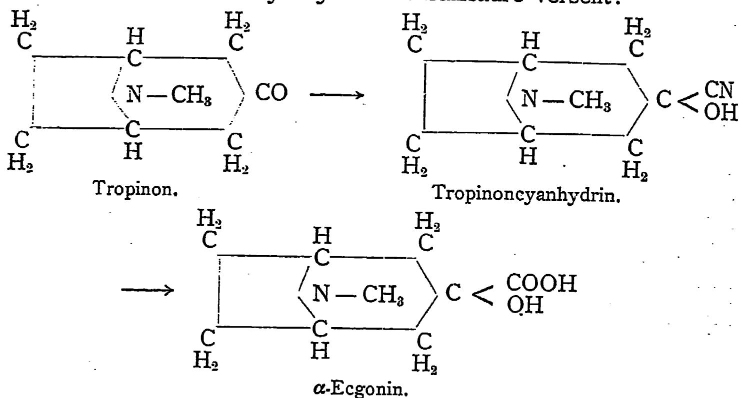
---

[1]) Einhorn und Marquardt, B. **23**, 468; **24**, Ref. 435.
[2]) Einhorn, B. **23**, 468, 979; **24**, 7, Ref. 435; **26**, 962, 1482; **27**, 1880.
[3]) Liebermann, B. **24**, 606.
[4]) Liebermann und Giesel, B, **23**, 508.

Demnach müfsten geringe Mengen von Rechtscocaïn in den Cocablättern vorhanden sein. Möglicherweise kommt aber die Bildung des rechtsdrehenden Alkaloïds auch so zu stande, dafs etwas von dem Links-Ecgonin bei der Überführung in Cocaïn in Rechtsecgonin verwandelt wird und so das rechtsdrehende Cocaïn liefert.

α-Ecgonin. — Wenn auch das Ecgonin in Tropin übergeführt werden kann, so ist die umgekehrte Reaktion bisher nicht gelungen. Immerhin läfst sich vom Tropin aus durch Einführung einer Carboxylgruppe ein Isomeres des Ecgonins erhalten, welches *α-Ecgonin* benannt wurde (Willstätter [1]).

Zur Darstellung dieser Verbindung wird das Oxydationsprodukt des Tropins, das ketoartige Tropinon (S. 198), mit Blausäure behandelt, und das so entstehende Cyanhydrin mit Salzsäure verseift:



Tropinon. Tropinoncyanhydrin. α-Ecgonin.

Das α-Ecgonin unterscheidet sich also offenbar vom natürlichen Ecgonin durch die Stellung der Carboxylgruppe, welche bei ihm an demselben Kohlenstoff hängt wie die Hydroxylgruppe.

Das α-Ecgonin krystallisiert aus heifsem Wasser, mit ½ oder 1 Molekül Wasser in Tafeln vom Schmelzpunkt 305°; es ist ziemlich löslich in kaltem Wasser, sehr wenig in Alkohol und unlöslich in Äther.

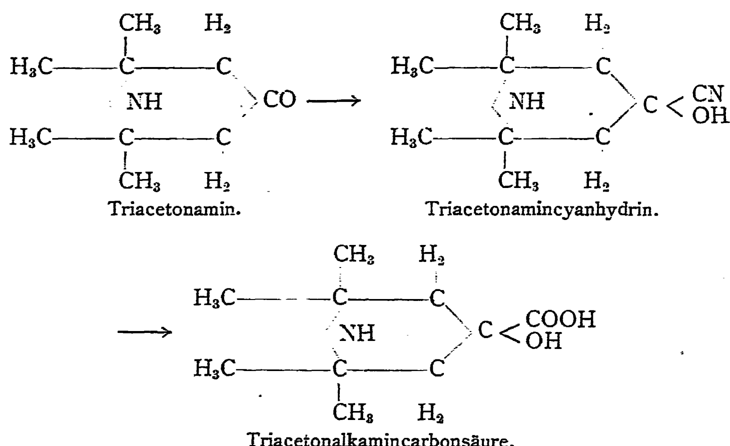
Bei der Behandlung des α-Ecgonins mit Methylalkohol und Salzsäure und Erhitzen des entstandenen Produkts mit Benzoësäureanhydrid und Wasser gelangte Willstätter zum *α-Cocaïn.* Dieses bildet Prismen vom Schmelzpunkt 87—88° und besitzt auffallenderweise gar keine anästhesierende Eigenschaften.

Eucaïn. — Die Überführung des Tropins in ein *anästhesierend* wirkendes Cocaïnderivat war also mit der Synthese des α-Cocaïns nicht ge-

[1]) Willstätter, B. **29**, 1575, 2216.

glückt. Mehr Erfolg in dieser Beziehung hatte Merling[1]). Er ging vom *Triacetonamin* aus, das dem Tropinon ähnlich konstituiert ist und auch bei der Darstellung künstlicher *Tropeine* mit Erfolg angewandt werden kann (S. 205).

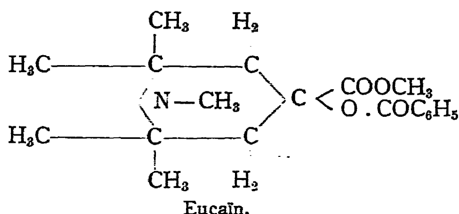
Dieses Triacetonamin führte nun Merling in seine Cyanhydrin-Verbindung über und verseifte dieselbe.



Triacetonamin. Triacetonamincyanhydrin.

Triacetonalkamincarbonsäure.

Die so entstehende Triacetonalkamincarbonsäure läfst sich nun analog der Überführung des Ecgonins in Cocaïn durch Esterifizieren und Benzoylieren in den *N-Methyl-Benzoyltriacetonalkamincarbonsäure-methylester* (Eucaïn)



Eucaïn.

umwandeln.

Das *Eucain* ist also ein auf Grund der Cocaïnkonstitution dargestellter künstlicher Ersatz für Cocaïn. Es krystallisiert in glasglänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 104°.

[1]) Merling, *Berichte der Deutschen Pharmaceutischen Ges.* **6**, 173.

6. Tropacocaïn (Benzoylpseudotropeïn).

Dieses Alkaloïd wurde im Jahre 1891 von Giesel[1]) in einer auf Java kultivierten Cocapflanze aufgefunden und von Liebermann[2]) untersucht. Seine Formel ist $C_{15}H_{19}NO_2$. Es schmilzt bei 49° und krystallisiert aus Äther in Tafeln, die in Wasser unlöslich sind, sehr leicht löslich aber in Alkohol und Äther. Es ist optisch inaktiv.

Beim Erhitzen mit Salzsäure wird es in Benzoësäure und in eine Base $C_8H_{15}NO$ gespalten; Liebermann glaubte zuerst in dieser das *Pseudotropin* von Ladenburg zu erkennen, welches bei der Verseifung des Hyoscins entsteht. Bald aber ergab sich, dafs die beiden Alkaloïde sicher verschieden sind, ja, dafs dem aus dem Hyoscin stammenden Pseudotropin überhaupt eine andere Zusammensetzung $C_8H_{13}NO_2$ zukommt. Trotzdem ist der ursprünglich gegebene Name für beide Alkaloïde beibehalten worden.

Das Tropacocaïn nähert sich den Tropaalkaloïden darin, dafs es bei der Verseifung nur in ein Alkamin und Säure gespalten wird, nicht in Alkamin, Säure und Alkohol wie es bei den eigentlichen Cocaalkaloïden der Fall ist.

Pseudotropin. — Das Pseudotropin, aus dem Tropacocain erhalten, scheidet sich aus seinen Benzol- oder Chloroformlösungen in Prismen vom Schmelzpunkt 108° ab; es siedet bei 240—241° und löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Äther; gegen Lackmus reagiert es alkalisch und ist optisch inaktiv.

Die ersten Untersuchungen von Liebermann zeigten schon, dafs das Pseudotropin in seiner Konstitution dem Tropin sehr nahe steht. So liefert es in der That durch Wasserentziehung mittelst Alkalien oder Säuren Tropidin; bei der Oxydation durch Chromsäure entsteht Tropinsäure.

Diese Beobachtungen liefsen demnach von Anfang an eine nahe Verwandtschaft beider Alkaloïde vermuten; und in der That erwiesen sich diese Basen als stereoisomer mit einander, was aus folgenden Untersuchungen hervorgeht (Willstätter[3])).

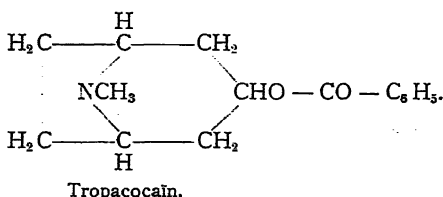
Läfst man auf Tropinon, welches bei der Oxydation des Tropins entstanden ist, Natriumamalgam oder noch besser Natrium und Alkohol resp. Natrium und feuchten Äther einwirken, so erhält man kein Tropin zurück, sondern Pseudotropin; es hat also eine Umlagerung des einen Stereoisomeren in das andere stattgefunden. Diese selbe Umlagerung

[1]) Giesel, *Pharmazeutische Zeitung*, **1891**, 419.
[2]) Liebermann, B. **24**, 2336, 2587; **25**, 927.
[3]) Willstätter, B. **29**, 936, 1636, 2231; **31**, 1534.

vollzieht sich auch, wenn man Tropin mit Natriumamylat erhitzt. Noch mehr; das Pseudotropin liefert bei der Behandlung mit Chromsäure dasselbe *Tropinon,* welches sich mit dem auf gleiche Weise erhaltenen Oxydationsprodukt des Tropins identisch erwies, woraus folgt, dafs das Hydroxyl im Pseudotropin an demselben Kohlenstoffatom hängt wie im Tropin.

Das Pseudotropin verwandelt sich bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat durch Abgabe der am Stickstoff hängenden Methylgruppe in eine sekundäre Base, das *Pseudotropigenin* $C_7H_{12}NO$. Zerfliefsliche Nadeln, die in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich sind, aber wenig löslich in Äther. Diese Verbindung ist mit dem aus Tropin stammenden Tropigenin (S. 187) stereoisomer; aus beiden entsteht durch Oxydation *Nortropinon* und dieses, gleichgültig, aus welchen von beiden es erhalten wurde, bildet bei der Reduktion mit Natrium das Pseudotropigenin zurück.

Das Pseudotropin bildet wie das Tropin Ester *(Pseudotropeïne)*. Diese entstehen beim Erhitzen desselben mit Säureanhydriden oder auch mit den Säuren selber in Gegenwart von Salzsäure. Liebermann hat einige dieser Derivate dargestellt. Dasjenige, welches bei der Behandlung mit Benzoësäureanhydrid entsteht, erwies sich mit dem Benzoylpseudotropeïn oder natürlichen Tropacocaïn identisch; man mufs also diesem Alkaloïd folgende Formel geben:



Tropacocaïn.

Die *Pseudo*tropeïne der Mandel- und Tropasäure haben im Gegensatz zu den entsprechenden *Tropeïnen* keine mydriatischen Eigenschaften. Diese Beobachtung gewinnt ein erhöhtes Interesse dadurch, dafs die vom Vinyldiacetonamin sich ableitenden künstlichen Atropaalkaloïde auch nur in der einen stereoisomeren Form physiologische Wirksamkeit zeigen (S. 206).

Das *Tropylpseudotropeïn*, Krystalle vom Schmelzpunkt 86—88°, hat sich mit dem Hyoscin von Ladenburg nicht identisch gezeigt.

Aus den obigen Betrachtungen folgt, dafs man das Tropin in Tropacocaïn überführen kann, also von einem natürlichen Solanaceen-

[1]) Liebermann, B. **22**, 675; **24**, 407; **26**, 851; **28**, 578; **29**, 2050; **30**, 1113.

alkaloïd zu einem Cocaalkaloïd gelangen. So bildet die Auffindung des Tropacocaïns von Liebermann einen interessanten Beweis für den Zusammenhang des Cocaïns mit dem Atropin.

7. Hygrin.

Das Hygrin $C_8H_{15}NO$ wurde im Jahre 1889 von Liebermann[1]) als Nebenalkaloïd des Cocaïns isoliert. Es findet sich besonders in den peruanischen Cuscoblättern, in denen es bis zu 0,2% vorkommt. Seiner Zusammensetzung nach ist das Hygrin dem Tropin isomer. Es ist sehr bemerkenswert, dafs nach den früheren Anschauungen das Hygrin ganz abseits von den übrigen Solanaceen- und Coca-Alkaloïden zu stehen schien, denn es erwies sich als ein Pyrrolidinderivat (Liebermann), während bis dahin ein Pyrrolring überhaupt in keinem jener Alkaloïde nachgewiesen war. Jetzt aber, wo alle Cocaalkaloïde als Pyrrolidinderivate erkannt sind, sieht man, dafs gerade das Hygrin das erste Cocaalkaloïd gewesen ist, dessen Konstitution richtig gedeutet war.

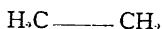
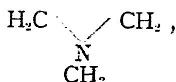
Das Hygrin ist eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 193—195° und dem spec. Gew. 0,935 bei 17°; optisch linksdrehend. Es stellt eine tertiäre Base vor, die eine N-Methylgruppe, aber keine Methoxylgruppe enthält; der Sauerstoff ist als Ketosauerstoff gebunden, denn das Hygrin bildet ein Oxim.

Bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht aus dem Hygrin eine einbasische Säure $C_5H_{10}N.COOH$ die *Hygrinsäure*. Diese krystallisiert mit einem Molekül Wasser; wasserfrei schmilzt sie bei 164°. Sie reagiert schwach sauer, bildet aber mit Mineralsäuren Salze; in Wasser und Alkohol ist sie sehr leicht löslich, unlöslich in Äther.

Die Hygrinsäure zerfällt beim Erhitzen mit Schwefelsäure oder Goldchlorid in Kohlensäure und in eine flüchtige piperidinähnlich riechende Base. Liebermann hielt zuerst diese Base, von der er nur geringe Mengen in Händen hatte, für Piperidin und die Hygrinsäure demnach für eine Piperidincarbonsäure. Nachdem aber Ladenburg alle drei theoretisch möglichen Piperidincarbonsäuren durch Reduktion der entsprechenden Pyridincarbonsäuren (S. 59) erhalten hatte und keine derselben mit der Hygrinsäure identisch war, nahm Liebermann das Studium der Hygrinsäure mit gröfseren Mengen wieder auf.

Vor allem konnte er jetzt mittels des Verfahrens von Herzig und Meyer eine N-Methylgruppe in der Hygrinsäure nachweisen; folglich konnte die Hygrinsäure unmöglich ein Piperidinderivat sein. Er fand weiterhin, dafs sich die Hygrinsäure bei der trockenen Destillation glatt in Kohlensäure und in eine tertiäre Base von der Formel $C_5H_{11}N$ zer-

setzt, die bei 81—83° siedet. Diese Base erwies sich identisch mit dem N-Methylpyrrolidin:

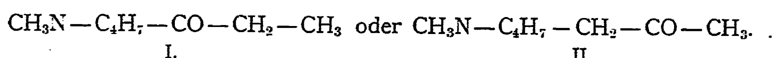



welches von Ciamician[1]) durch Reduktion des N-Methylpyrrols erhalten war. Diese Identität der beiden Basen haben in neuerer Zeit nochmals Ciamician und Piccinini[2]) in allen Punkten bestätigen können.

Die Hygrinsäure ist also eine *N-Methylpyrrolidincarbonsäure*, deren Carboxylgruppe, nach ihrer leichten Abspaltbarkeit zu schliessen, in der α-Stellung steht.

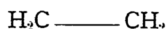
Das Hygrin nun unterscheidet sich von der Hygrinsäure blofs durch den Ersatz des Carboxyls durch eine C_3H_5O-Gruppe.

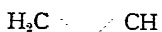
So ergiebt sich aus den Untersuchungen von Liebermann für das Hygrin eine der beiden folgenden Formeln:

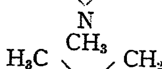
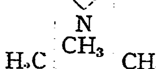


$CH_3N-C_4H_7-CO-CH_2-CH_3$ oder $CH_3N-C_4H_7-CH_2-CO-CH_3$.
I. II.
Hygrin

Wir glauben vorläufig der zweiten den Vorzug geben zu sollen, weil sich dadurch ein Zusammenhang zwischen dem Hygrin und Tropin respektive Tropinon ungezwungen ergiebt:







Hygrin Tropinon.

8. Cuscohygrin.

Dieses Alkaloïd $C_{13}H_{24}N_2O$ ist der ständige Begleiter des Hygrins in den Cuscoblättern und wurde von Liebermann mit dem Hygrin zusammen entdeckt. Es bildet ein gut krystallisiertes Nitrat, mit dessen

[1]) Ciamician, B. **18**, 2079.
[2]) Ciamician und Piccinini, B. **30**, 1789.

Hülfe es vom Hygrin getrennt werden kann; es stellt ein Öl vor, das sich nur im Vacuum unzersetzt destillieren läfst.

Das Cuscohygrin zeigt bei 32 mm den Siedepunkt 185°. Seine Dichte ist 0,9767 bei 17°. In Wasser ist es leicht löslich und bildet ein krystallisiertes Hydrat $C_{13}H_{24}N_2O + 3\frac{1}{2}H_2O$, das bei 40—41° schmilzt; optisch ist es inaktiv.

Das Cuscohygrin ist eine zweisäurige und bitertiäre Base; an jedem seiner Stickstoffatome befindet sich eine Methylgruppe. Seine Konstitution ist zweifellos der des Hygrins sehr ähnlich, denn es bildet bei der Oxydation auch Hygrinsäure.

XII. Alkaloïde der Granatbaumrinde.

Die Rinde des Granatbaums (*Punica Granatum* L., Familie der Myrtaceen) enthält mehrere Alkaloïde, denen sie ihre schon lange bekannte Wirkung als wurmabtreibendes Mittel verdankt. Tanret[1]) fand diese Alkaloïde im Jahre 1877 auf und konnte die folgenden vier daraus isolieren:

Pelletierin	$C_8H_{15}NO$
Isopelletierin	$C_8H_{15}NO$
Methylpelletierin	$C_9H_{17}NO$
Pseudopelletierin	$C_9H_{15}NO$

Diese Alkaloïde wurden nach dem bekannten französischen Alkaloïdchemiker Pelletier benannt.

1. Pelletierin.

Das Pelletierin ist ein farbloses Öl, das sich an der Luft bald färbt; spez. Gew. 0,988 bis 0°; ziemlich löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, sehr löslich in Chloroform. Sein Siedepunkt liegt bei 195°. Es ist eine starke Base. Optisch rechtsdrehend; sein schwefelsaures Salz ist linksdrehend. Beim Erhitzen mit Alkali auf 100° wird es inaktiv.

2. Isopelletierin.

Das *Isopelletierin* gleicht durchaus der vorgehenden Base, mit der es wohl stereoisomer ist; es ist ohne Wirkung auf das polarisierte Licht.

3. Methylpelletierin.

Flüssigkeit vom Siedepunkt 215°, ziemlich löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Sein salzsaures Salz ist rechtsdrehend.

---

[1]) Tanret, B. r. **86**, 1270; **87**, 358; **88**, 716; **90**, 695.

Von dem Methylpelletierin möglicherweise verschieden ist ein Alkaloïd, das neuerdings Piccinini [1]) aus der Granatwurzelrinde gezogen hat, und das dieselbe Zusammensetzung wie das Methylpelletierin besitzt. Es zeigt bei 26 mm Druck den Siedepunkt 114—117° und ist eine tertiäre Base, die ihren Sauerstoff in der Ketoform enthält.

Vielleicht ist es ein Kernhomologes des Hygrins (S. 227).

4. Pseudopelletierin.

Das Pseudopelletierin, auch *Methylgranatonin* genannt, ist von allen Alkaloïden der Granatbaumrinde das einzige, das bisher eingehend erforscht wurde.

Ciamician und Silber [2]) und später Piccinini [3]) haben über dasselbe eine Reihe von Untersuchungen angestellt, die alle zeigen, dafs dasselbe in naher und einfacher Beziehung zu den Tropaalkaloïden steht.

Das Pseudopelletierin krystallisiert aus Ligroin in wasserfreien Prismen, die bei 48° schmelzen und bei 246° sieden.

Leichter wie in Ligroin ist es in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Es ist eine ziemlich starke Base; optisch inaktiv [4]).

Das Pseudopelletierin enthält weder ein Hydroxyl noch ein Methoxyl; sein Sauerstoffatom ist als Ketosauerstoff gebunden, denn es bildet mit Hydroxylamin ein Oxim; im allgemeinen zeigen seine Eigenschaften eine grofse Ähnlichkeit mit denen des Tropinons.

Das Pseudopelletierin besitzt am Stickstoff eine Methylgruppe (Herzig und Meyer) [5]).

Bei der Behandlung mit Natrium und Alkohol addiert es zwei Atome Wasserstoff; die Gruppe CO wird in CHOH übergeführt, und es entsteht ein Alkamin $C_8H_{13}(OH)=N-CH_3$, von Ciamician und Silber *Methylgranatolin* genannt.

Dieses bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 100°, löslich in Wasser, Alkohol und Äther; es siedet bei 251°. Durch Säuren wird es esterifiziert.

Bei der Oxydation mit Chromsäure bildet sich aus dem Methylgranatolin zuerst das Pseudopelletierin zurück, dann geht es in eine zweibasische Säure in die *Methylgranatsäure* $C_9H_{15}NO_4$ über. (Prismen, Schmelzpunkt 240—245° unter Zersetzung.)

---

[1]) Piccinini, Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 8, II. 176.
[2]) Ciamician und Silber, B. **25**, 1601; **26**, 156, 2738; **27**, 2850; **29**, 481, 490, 2970.
[3]) Piccinini, Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 8, I. 392; G. **29**, II, 104, 115.
[4]) Piccinini, Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 8, II, 219.
[5]) Herzig und Meyer, M. **15**, 613.

Wird das Methylgranatolin in der Kälte mit alkalischer Permanganatlösung behandelt, so wird dadurch die am Stickstoff befindliche Methylgruppe abgespalten und es entsteht eine sekundäre Base, das *Granatolin* $C_8H_{15}NO$ oder $C_8H_{13}(OH)=NH$. Dieses krystallisiert aus Äther in Nadeln vom Schmelzpunkt 134°. Bei der Destillation seines salzsauren Salzes mit Zinkstaub entsteht Pyridin.

Aus dem Methylgranatolin $C_9H_{17}NO$ läfst sich ein Molekül Wasser abspalten und es entsteht eine neue Base, das *Methylgranatenin* $C_9H_{15}N$ oder $(C_8H_{12}=N-CH_3)$, Siedepunkt 186°. Diese Wasserabspaltung bewirkt man indirekt, indem man das Methylgranatolin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor erhitzt, wodurch zuerst die Hydroxylgruppe durch Jod ersetzt wird; dann wird aus dem so entstandenen Jodid $C_9H_{16}JN.HJ$ durch Kaliwirkung Jodwasserstoff abgespalten, wodurch das Methylgranatenin entsteht. Dieses Methylgranatenin geht nun durch stärkeres Erhitzen (240°) mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor unter Wasserstoffaufnahme in gesättigte Verbindungen über, in das *Methylgranatanin* $C_8H_{14}=N-CH_3$ (Schmelzpunkt 49–50°, Siedepunkt 192—193°) und in das *Granatanin* $C_8H_{14}=NH$. Letzteres ist eine starke Base, die mit grofser Begierde Kohlensäure aus der Luft an sich zieht, was die scharfe Fixierung des Schmelzpunktes der freien Base erschwert, Schmelzpunkt 50—60°.

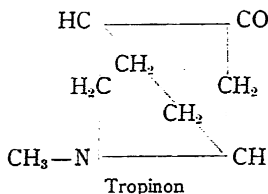
Für die Konstitutionsaufklärung des Pseudopelletierins erwies sich die Destillation des salzsauren Granatanins über Zinkstaub von Bedeutung; hierbei entsteht nämlich Conyrin (α-Propylpyridin) (S. 40). Diese Beobachtung zeigt, dafs das Pseudopelletierin und seine Derivate einem reduzierten Pyridinring angehören, von dem sich in der α-Stellung eine Seitenkette von mindestens drei Kohlenstoffatomen abzweigt.

Das Pseudopelletierinjodmethylat zersetzt sich beim Erhitzen mit Barythydrat in Dimethylamin und *Granaton* $C_8H_{10}O$ (Flüssigkeit vom Siedepunkt 197—198°). Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht daraus die *Phenylglyoxylsäure* $C_6H_5-CO-COOH$.

Danach sollte das Granatol ein *Dihydroacetophenon* $C_6H_7-CO-CH_3$ sein, und das Pseudopelletierin also einen Benzolring enthalten.

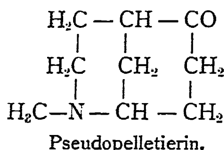
So weit war die Pseudopelletierinforschung im Jahre 1896 durch die Arbeiten von Ciamician und Silber gefördert worden und daraus gieng unzweifelhaft hervor, dafs das Pseudopelletierin in allen seinen Reaktionen und Spaltungsprodukten vollkommen parallel mit dem Tropinon (S. 198) gieng.

Die damals dem Tropinon $C_8H_{13}NO$ zugeschriebene Konstitution war (S. 199):



Tropinon

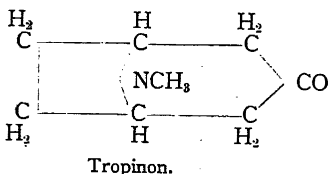
und so gaben Ciamician und Silber dem Pseudopelletierin $C_9 H_{15} NO$, dem höheren Kernhomologen, folgende Formel:



Pseudopelletierin.

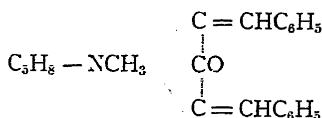
Danach stellt sich die Konstitution des Pseudopelletierins dar als ein System zweier Ringe, einem Pyridin- und einem Benzolring, deren *meta* Kohlenstoffatome zur Verknüpfung dienen. Das System hat also drei gemeinschaftliche Kohlenstoffatome, während im Tropinon nach der obigen Formel die Kohlenstoffatome in *para* Stellung zur Bindung dienen und dadurch vier Kohlenstoffatome gemeinschaftlich sind.

Bald aber nach der Aufstellung der obigen Pseudopelletierinformel, die allen bis dahin beobachteten Thatsachen zu genügen schien, erfuhr die Tropinonformel eine Änderung, die auch auf das Pseudopelletirin nicht ohne Einflufs bleiben konnte. Wir haben die Gründe, welche zu einer anderen Gestaltung der obigen Tropinonformel führten, schon eingehend diskutiert (S. 201) und gesehen, dafs die Konstitution des Tropinons am treffendsten in folgender Formel zum Ausdruck kommt:

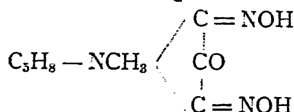


Tropinon.

Nun übertrug Piccinini in Fortsetzung der Versuche von Ciamician und Silber und in enger Anlehnung an die Reaktionen, die zu dieser modifizierten Tropinonformel geführt hatten (Willstätter), dieselbe auch auf das Pseudopelletierin. So fand er, dafs im Pseudopelletierin die Ketogruppe zwischen zwei CH_2 Gruppen befindlich ist, da durch Kondensation des Pseudopelletierins mit Benzaldehyd das *Dibenzylidenmethylgranatonin*:



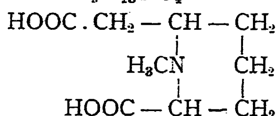
und mit Amylnitrit in salzsaurer Lösung das *Diisonitrosomethylgranatonin*:



entsteht.

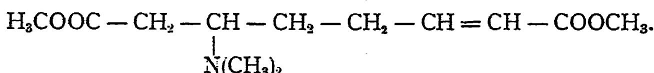
Ferner läfst sich das Pseudopelletierin (Methylgranatonin) bis zur *Suberinsäure* $COOH(CH_2)_6COOH$ abbauen, wodurch der Nachweis einer unverzweigten Kette von acht Kohlenstoffatomen im Pseudopelletierin erbracht ist. Diese Kohlenstoffkette mufs sich aber nicht allein im Alkaloïd selbst befinden, sondern auch in den Abbauprodukten, die zu der Suberinsäure führen.

Dieser Abbau geht in den folgenden Phasen vor sich. Zuerst bildet sich aus dem Pseudopelletierin durch Oxydation die schon oben erwähnte *Methylgranatsäure* $C_9H_{15}NO_4$:



deren Konstitution durch das Vorhandensein einer normalen Kette von acht Kohlenstoffatomen in der obigen Formel ihren Ausdruck findet.

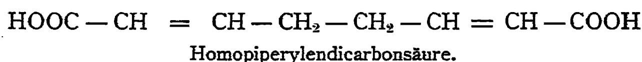
Dann wird das Jodmethylat des Methylgranatsäuredimethylesters mit Alkalicarbonat behandelt, wodurch der Stickstoff von einem Kohlenstoffatom gelöst wird und der Ester der *Dimethylgranatensäure* $C_{10}H_{17}NO_4$ entsteht:



Dimethylgranatensäureester.

Die Stelle der doppelten Bindung in der obigen Formel ist noch nicht festgelegt.

Das Jodmethylat der Dimethylgranatensäure läfst sich weiterhin durch konzentriertes Kali unter Trimethylaminabspaltung in die *Homopiperylendicarbonsäure* $C_8H_{10}O_4$

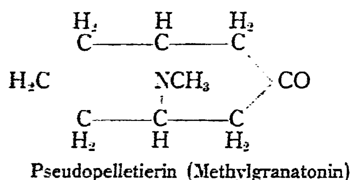


Homopiperylendicarbonsäure.

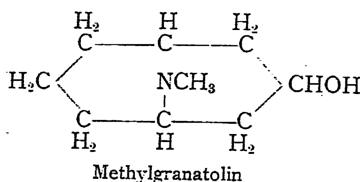
überführen, die schliefslich bei der Reduktion die Suberinsäure bildet.

Dieser Abbau des Pseudopelletierins zur Suberinsäure gleicht vollkommen dem des Tropins zur Pimelinsäure (S. 201); gerade so wie sich das Tropin dadurch als ein Cycloheptanderivat charakterisiert, so gelangt man hier zu der notwendigen Auffassung des Pseudopelletierins als einem Derivat eines Cylooktans.

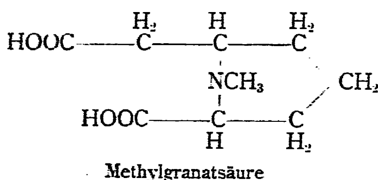
Danach ist in dem Pseudopelletierin kein Benzolring anzunehmen, sondern das Alkaloïd scheint vielmehr aus der Verknüpfung zweier Piperidinringe hervorgegangen zu sein, die in ihrer Peripherie einen Oktanring bilden. So entwickeln sich folgende Formeln:



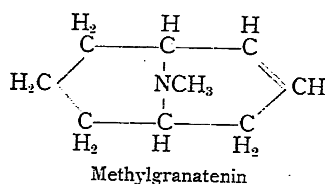
Pseudopelletierin (Methylgranatonin)



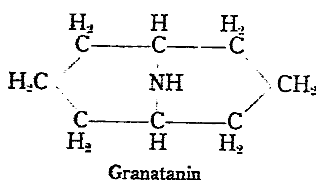
Methylgranatolin



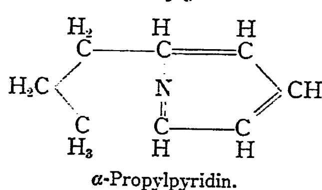
Methylgranatsäure



Methylgranatenin



Granatanin



α-Propylpyridin.

Der Parallelismus in der Konstitution des Pseudopelletierins zu dem Tropin kommt in den folgenden zwei Reihen zum Ausdruck:

Pseudopelletierin . . . (**Methylgranatonin**)	$C_9H_{15}NO$	Tropinon	$C_8H_{13}NO$
Methylgranatolin . .	$C_9H_{17}NO$	Tropin	$C_8H_{15}NO$
Methylgranatenin . .	$C_9H_{15}N$	Tropidin	$C_8H_{13}N$
Methylgranatanin . .	$C_9H_{17}N$	Hydrotropidin	$C_8H_{15}N$
Methylgranatsäure . .	$C_9H_{15}NO_4$	Tropinsäure	$C_8H_{13}NO_4$
Granatolin	$C_8H_{15}NO$	Tropigenin	$C_7H_{13}NO$
Granatanin	$C_8H_{15}N$	Norhydrotropidin . . .	$C_7H_{13}N$
Propylpyridin	$C_8H_{11}N$	Aethylpyridin	C_7H_9N.

XIII. Opiumalkaloïde.

Das Opium ist der eingedickte Milchsaft der von verschiedenen Mohnarten gelieferten Samenkapseln, besonders des Schlafmohns (*Papaver somniferum* L., Familie der Papaveraceen). Dieser Milchsaft enthält die verschiedenartigsten Verbindungen, wie Kautschuk, Fette, Harze, Gummi, Zuckerarten, Pektinstoffe, Eiweifssubstanzen, Mineralsalze, gewisse organische Säuren (Milchsäure, Essigsäure, Mekonsäure), einige neutrale Derivate derselben (Mekonin, Mekonoïosin, Opionin) und eine grofse Zahl von Alkaloïden.

Diese Letzteren können nach ihren Eigenschaften in zwei grofse Gruppen untergebracht werden, in die Gruppe des Morphins und die des Papaverins

I. Gruppe: Gruppe des *Morphins.* — Starke Basen, sehr giftig, die einen Oxazinring enthalten.

1. Morphin	$C_{17}H_{19}NO_3$	=	$C_{17}H_{17}NO(OH)_2$
2. Codeïn	$C_{18}H_{21}NO_3$	=	$C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)$
3. Pseudomorphin	$(C_{17}H_{18}NO_3)_2$	=	$[C_{17}H_{16}NO(OH)_2]_2$
4. Thebaïn	$C_{19}H_{21}NO_3$	=	$C_{17}H_{15}NO(OCH_3)_2$.

II. Gruppe: Gruppe des *Papaverins.* — Alkaloïde mit geringer physiologischer Wirkung, die, soweit sie in ihrer Konstitution erkannt sind, Isochinolinderivate vorstellen.

5. Papaverin	$C_{20}H_{21}NO_4$	=	$C_{16}H_9N(OCH_3)_4$
6. Codamin	$C_{20}H_{25}NO_4$	=	$C_{18}H_{18}NO(OH)(OCH_3)_2$
7. Laudamin	„	=	$C_{17}H_{15}N(OH)(OCH_3)_3$
8. Laudanidin	„	=	„
9. Laudanosin	$C_{21}H_{27}NO_4$	=	$C_{17}H_{15}N(OCH_3)_4$
10. Tritopin	$(C_{21}H_{27}NO_3)_2O$	=	—
11. Mekonidin	$C_{21}H_{23}NO_4$	=	—
12. Lanthopin	$C_{23}H_{25}NO_4$	=	—
13. Protopin	$C_{20}H_{19}NO_5$	=	—
14. Cryptopin	$C_{21}H_{23}NO_5$	=	$C_{19}H_{17}NO_3(OCH_3)_2$

15. Papaveramin	$C_{21}H_{21}NO_5$	=	—
16. Narkotin	$C_{22}H_{23}NO_7$	=	$C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)_3$
17. Gnoskopin	„	=	„
18. Oxynarkotin	$C_{22}H_{23}NO_8$	=	$C_{19}H_{14}NO_5(OCH_3)_3$
19. Narceïn	$C_{23}H_{27}NO_8$	=	$C_{20}H_{18}NO_5(OCH_3)_3$
20. Hydrocotarnin	$C_{12}H_{15}NO_3$	=	$C_{11}H_{12}NO_2(OCH_3)$
21. Xanthalin	$C_{37}H_{36}N_2O_9$	=	—

Die Mengenverhältnisse der im Opium hauptsächlich vorhandenen Verbindungen werden annähernd in folgender Tabelle angegeben:

Morphin	9 %
Narkotin	5 %
Papaverin	0,8 %
Thebaïn	0,4 %
Codeïn	0,3 %
Narceïn	0,2 %
Cryptopin	0,08 %
Pseudomorphin	0,02 %
Laudanin	0,01 %
Lanthopin	0,006 %
Protopin	0,003 %
Codamin	0,002 %
Tritopin	0,0015 %
Laudanosin	0,0008 %
Mekonsäure	4 %
Milchsäure	1,2 %
Mekonin	0,3 %

1. Morphin.

Das Morphin ist, wie wir es schon Seite 3 gesehen haben, die erste basische Verbindung, die aus dem Pflanzenreich gewonnen wurde und ihrer basischen Natur wegen besondere Beachtung fand. Das Morphin wurde im Jahre 1806 von Sertürner[1]) isoliert. Seine Zusammensetzung, die von Laurent[2]) bestimmt wurde, entspricht der Formel $C_{17}H_{19}NO_3$.

Von allen Opiumalkaloïden kommt das Morphin in der gröfsten Menge vor (bis zu 23 % in verschiedenen Proben). Man hat es auch in einigen anderen Pflanzen aufgefunden, so im *Argemone mexicana* L.

[1]) Sertürner, *Trommsdorff, Journal der Pharmazie*, **13**, 1, 234; **14**, 1, 47; **20**, 99.

[2]) Laurent, *Journal de Pharmacie*, (3) **14**, 302.

(Familie der Papaveraceen) und im wilden amerikanischen Hopfen (*Humulus lupulus* L., Familie der Cannabinaceen) (Ladenburg[1]).

Das Morphin krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Prismen mit einem Molekül Wasser. Es schmilzt bei 247° unter Zersetzung.

In Wasser, Äther, Benzol und Chloroform ist es sehr wenig löslich; ziemlich leicht löst es sich in Alkohol. Seine Lösungen sind linksdrehend und reagieren alkalisch. Es schmeckt bitter und ist ein starkes Gift; in schwachen Dosen dagegen ist seine Wirkung schlafbringend und beruhigend.

Das Morphin ist eine tertiäre Base. Gleichzeitig ist es ein einatomiges Phenol; in Alkali löst es sich unter Bildung von Salzen, die ein Atom Metall enthalten und durch Kohlensäure zersetzt werden. Durch Einwirkung von Halogenalkyl in Gegenwart von Ätzkali entstehen Ester, in denen ein Wasserstoffatom durch einen Alkylrest ersetzt ist.

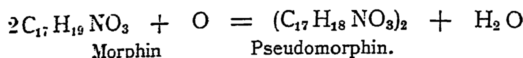
Anderseits liefert das Morphin Diacetyl- und Dibenzoylverbindungen (Beckett und Wright[2]), Hesse[3]), Merck[4]). Daraus läfst sich schliefsen, dafs das Morphin zwei Hydroxyle besitzt, eines davon ist ein Phenolhydroxyl und das andere ein Alkoholhydroxyl.

Das Morphin ist sehr leicht oxydierbar. Schon in der Kälte reduziert es Gold- und Silbersalze sowie Jodsäure. Ferner wird es durch den Luftsauerstoff in alkalischer Lösung oxydiert; ebenso durch salpetrige Säure, Kaliumpermanganat, Ferricyankalium, ammoniakalische Kupferlösung oder durch elektrolytische Zersetzung.

Es bildet sich bei allen diesen Reaktionen ein ungiftiger, in Alkali löslicher Körper, der unter den Namen: *Oxymorphin, Oxydimorphin, Dehydromorphin* nacheinander von Schützenberger[5]), Mayer[6]), Nadler[7]) und Polstorff[8]) untersucht wurde. Hesse[9]) zeigte, dafs diese Verbindung mit dem im Opium vorkommenden *Pseudomorphin* (Seite 244) identisch ist. Seine Zusammensetzung, die lange Zeit umstritten war, darf nach den Arbeiten von Polstorff als $C_{34}H_{36}N_2O_6$ d. h. $(C_{17}H_{18}NO_3)_2$ angesehen werden. Demnach findet die Einwirkung schwacher Oxydationsmittel auf Morphin nach folgender Gleichung statt:

---

1) Ladenburg, B. **19**, 783.
2) Beckett und Wright, Soc. **27**, 1038; **28**, 23, 315.
3) Hesse, A. **222**, 203.
4) E. Merck, Jahresbericht 1898.
5) Schützenberger, Bl. (2), **4**, 176.
6) Mayer, B. **4**, 121.
7) Nadler, Bl. (2), **21**, 326,
8) Polstorff, B. **13**, 86 u. folg.; **19**, 1760.
9) Hesse, A. **141**, 87; Suppl. **8**, 267.



$$2C_{17}H_{19}NO_3 + O = (C_{17}H_{18}NO_3)_2 + H_2O$$

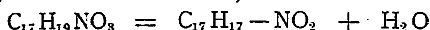
Morphin Pseudomorphin.

Durch stärkere Oxydationsmittel, mittelst verdünnter Salpetersäure, wird das Morphin in eine zweibasische Säure von der Formel $C_{10}H_9NO_9$ übergeführt (Chastaing[1]), welche durch rauchende Salpetersäure in Pikrinsäure verwandelt wird.

In der Kalischmelze liefert das Morphin nach Barth und Weidel[2]) Protocatechusäure.

Beim Erhitzen des Morphins mit konzentrierter Salzsäure entweicht kein Chlormethyl; das Alkaloïd enthält also kein Methoxyl, dagegen fanden Herzig und Meyer[3]) eine N-Methylgruppe.

Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, die Alkalien, das Chlorzink üben auf das Morphin eine doppelte Wirkung aus. (Matthiessen und Wright[4]), Wright[5]), Mayer[6]), Mayer und Wright[7]), Beckett und Wright[8])). Bald wirken sie kondensierend (*Trimorphin, Tetramorphin*), bald wasserentziehend, nach der Gleichung:



$$C_{17}H_{19}NO_3 = C_{17}H_{17}-NO_2 + H_2O$$

Das Produkt dieser letzteren Reaktion, das *Apomorphin*, ist eine amorphe Base, leicht oxydierbar, wenig löslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. In seinen physiologischen Eigenschaften unterscheidet es sich durchaus vom Morphin; es ist kein Narkoticum mehr, sondern wirkt stark brechenerregend. Das Apomorphin enthält nur ein Hydroxyl, bei der Behandlung mit Acetylchlorid entsteht eine Monoacetyl-Verbindung (Danckwortt[9])).

Die Konstitution des Morphins ist beim Codeïn besprochen.

2. Codeïn.

Das Codeïn wurde im Jahre 1892 von Robiquet[11]) aus dem Opium isoliert. Es findet sich darin in geringerer Menge wie das Morphin (0,2 – 0,8%). Seine Formel wurde im Jahre 1843 von Gerhardt[12]) als $C_{18}H_{21}NO_3$ bestimmt. Das Codeïn krystallisiert entweder wasserfrei

[1]) Chastaing, C. r. **94**, 44.
[2]) Barth und Weidel, M. **4**, 700.
[3]) Herzig und Meyer, M. **18**, 379.
[4]) Matthiessen und Wright, A. Suppl. **7**, 172, 364.
[5]) Wright, Soc. **25**, 653.
[6]) Mayer, B. **4**, 121.
[7]) Mayer und Wright, Soc. **26**, 215, 1082.
[8]) Beckett und Wright, Soc. **28**, 698.
[9]) Danckwortt, *A. Pharm.* **228**, 572.
[11]) Robiquet, A. ch. (2), **51**, 259; A. **5**, 106.
[12]) Gerhardt, A. ch. (3), **7**, 253..

oder mit einem Molekül Wasser und schmilzt bei 155°; in Wasser ist es wenig löslich, dagegen leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Äther; in den Alkalien fast unlöslich. Es ist eine tertiäre Base; seine Lösungen reagieren alkalisch, schmecken bitter und sind linksdrehend. In physiologischer Beziehung wirkt das Codeïn dem Morphin $C_{17}H_{19}NO_3$ sehr ähnlich; in der That steht es demselben auch chemisch sehr nahe und stellt das höhere Homologe desselben vor, wie es auch schon die beiden Formeln durch ihre Zusammensetzung vermuten lassen.

Das Codeïn besitzt nur eine Hydroxylgruppe; bei der Behandlung mit Acetylchlorid entsteht ein Monoacetylderivat (Wright)[1]. Durch die Zeiselsche Methode wird der Nachweis einer Methoxylgruppe im Molekül geliefert (Herzig und Meyer)[2].

Die Halogene, die Salpetersäure etc. wirken auf dasselbe wie auf aromatische Verbindungen substituierend ein (Anderson[3]); überhaupt bietet es in seinen Reaktionen gewisse Beziehungen zu dem Dimethylanilin. So liefert es z. B. mit dem Nitrosodimethylanilin einen violetten Farbstoff, der in die Klasse der Indamine (Cazeneuve)[4] zu gehören scheint, und mit Formaldehyd entsteht ein Kondensationsprodukt, das *Dicodeylmethan* $CH_2(C_{18}H_{20}NO_3)_2$, mit derselben Leichtigkeit, mit der sich aus Formaldehyd und Dimethylanilin Tetramethyldiaminodiphenylmethan $CH_2(C_6H_5N(CH_3)_2)_2$ (Vongerichten) bildet. Dieses Verhalten des Codeïns weist darauf hin, dafs das Stickstoffatom direkt mit einem Benzolring verknüpft ist. Das Codeïn giebt bei der Behandlung mit schwachen Oxydationsmitteln keine dem Pseudomorphin analoge Verbindung, was Vongerichten[5] damit erklärt, dafs die Bildung des Pseudomorphins aus Morphin durch das freie Phenolhydroxyl des Morphins bedingt ist, während es im Codeïn alkyliert ist.

Durch verdünnte Schwefelsäure wird das Codeïn in ein Isomeres, in das *Pseudocodeïn* verwandelt, eine linksdrehende Base, vom Schmelzpunkt 180° (Merck[6]), Schmidt und Göhlich[7]).

Bei der Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln (Chlorzink, Schwefelsäure, Oxalsäure, Phosphorsäure) verhält es sich wie das Morphin, indem es entweder verschiedene Kondensationsprodukte bildet

---

1) Wright, Soc. **27**, 1031.
2) Herzig und Meyer, M. **15**, 613.
3) Anderson, A. **77**, 341.
4) Cazeneuve, Bl. (3), **5**, 857; C. r. **112**, 805.
5) Vongerichten, A. **294**, 206.
6) Merck, A. Pharm. **229**, 161.
7) Schmidt und Göhlich, A. Pharm. **231**, 235.

(*Dicodeïn, Tricodeïn, Tetracodeïn*) (Wright)[1]) oder durch Wasseraustritt in *Apocodeïn* $C_{18}H_{19}NO_2$ übergeht (Matthiessen und Burnside[2])).

Das Allgemeinverhalten des Codeïns zeigt überhaupt die gröfste Ähnlichkeit mit dem des Morphins und wir wissen auch heute, dafs diese beiden Alkaloïde in dem einfachen Verhältnis zu einander stehen, dafs das Codeïn der Monomethylester des Morphins ist; es herrscht zwischen ihnen dieselbe einfache Beziehung wie zwischen dem Anisol und Phenol:

Morphin $C_{17}H_{17}NO(OH)_2$.
Codeïn $C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)$.

Dieser nahe Zusammenhang beider Alkaloïde wurde durch eine Untersuchung, die Matthiessen und Wright[3]) im Jahre 1869 ausführten, wahrscheinlich gemacht. Diese Forscher liefsen konzentrierte Salzsäure bei einer Temperatur von 100° auf Codeïn einwirken und erhielten so durch den Eintritt eines Chloratoms für eine Hydroxylgruppe das *Chlorcodid:*

$$\underset{\text{Codeïn}}{C_{18}H_{21}NO_3} + HCl = \underset{\text{Chlorcodid}}{C_{18}H_{20}ClNO_2} + H_2O.$$

Diese Verbindung (Blättchen, Schmelzpunkt 148°) zersetzt sich beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150° in Chlormethyl und *Apomorphin:*

$$\underset{\text{Chlorcodid}}{C_{18}H_{20}ClNO_2} = \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2} + CH_3Cl$$

Die Einwirkung der Salzsäure auf Codeïn läfst sich also nach den obigen beiden Formeln dahin zusammenfassen, dafs eine Methylgruppe und ein Molekül Wasser aus dem Codeïn austreten. So ergiebt diese Zersetzung des Codeïns dasselbe Produkt, das bei der Wasserentziehung aus dem Morphin direkt entsteht. Demnach ist man berechtigt anzunehmen, dafs Morphin und Codeïn sich nur darin unterscheiden, dafs eines der Hydroxyle des ersteren im Codeïn durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist.

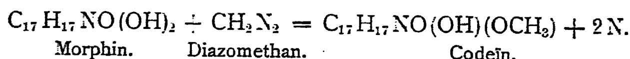
Diese Auffassung fand eine willkommene Bestätigung durch die leichte Überführbarkeit des Morphins in Codeïn, die zuerst Grimaux 1881 ausführte, indem er Morphin mit Jodmethyl und Ätzkali oder Natriummethylat erhitzte:

$$\underset{\text{Morphin.}}{C_{17}H_{17}NO(OH)_2} + CH_3J + KOH = \underset{\text{Codein.}}{C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)} + KJ + H_2O$$

Dann gelang dieselbe Reaktion durch zweistündiges Erwärmen einer alkoholischen Morphinlösung mit methylschwefelsaurem Kali unter

1) Wright, Soc. **25**, 506.
2) Matthiessen und Burnside, A. **158**, 131.
3) Matthiessen und Wright, A. Suppl. **7**, 364.

Zusatz von etwas Alkali (Knoll)[1]); später ersetzte hierbei Merck[2]) das methylschwefelsaure Kali durch das neutrale Dimethylsulfat. Auch mittels Diazomethan wurde das Morphin methyliert und so in Codeïn verwandelt (Bayer[3]):



$$C_{17}H_{17}NO(OH)_2 + CH_2N_2 = C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3) + 2N.$$

Morphin. Diazomethan. Codeïn.

Diese verschiedenen Bildungsweisen des Codeïns, ebenso wie die fast vollständige Unlöslichkeit des Alkaloïds in Alkalien zeigen, dafs von den beiden Hydroxylgruppen des Morphins das Phenolhydroxyl es ist, welches esterifiziert wurde.

Ganz analog der Darstellung des Codeïns aus dem Morphin läfst sich durch Aethylierung das *Codaethylin* $C_{17}H_{17}NO(OH)(OC_2H_5)$ gewinnen; dieses schmilzt bei 83° und ist ebenso wie das Codeïn sehr giftig.

Das Morphin und das Codeïn haben also, wie aus der bisherigen Betrachtung ersichtlich, eine gemeinsame Atomgruppe $C_{17}H_{17}NO$ und alle weiteren Untersuchungen zielten darauf hin, dieses Spaltungsstück zu erkennen. Damit haben sich die Untersuchungen von Vongerichten und Schrötter[4]), Grimaux[5]), Hesse[6]), O. Fischer und Vongerichten[7]), Knorr[8]), Skraup und Wiegmann[9]) beschäftigt.

Besonders verdanken wir Vongerichten[10]) und Knorr den tiefen Einblick, den wir in das Molekül dieser Opiumalkaloïde heute besitzen und der auch in ganz bestimmter Richtung auf den Weg zu ihrer Synthese hindeutet.

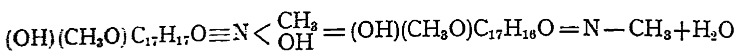
Der Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war eine auffallende Beobachtung, die Vongerichten und Schrötter im Jahre 1881 machten. Diese Forscher erhielten nämlich bei der Destillation des Morphins über Zinkstaub als Hauptprodukt *Phenanthren;* daneben bildete sich aufserdem Ammoniak, Trimethylamin, Pyrrol, Pyridin, wenig Chinolin (?) und eine Base von der Formel $C_{17}H_{11}N$ (Phenanthrenchinolin?).

---

1) Knoll, D.R.P. 39887, (7. August 1886).
2) Merck, D.R.P. 102634, (22. Mai 1898).
3) Bayer, D.R.P. 92789, (9. Juli 1896); Bayer, D.R.P. 95644, (13. April 1897).
4) Vongerichten und Schrötter, B. **15**, 1484, 2179; A. **210**, 396.
5) Grimaux, C. r. **93**, 591.
6) Hesse, A. **222**, 203.
7) Fischer und Vongerichten, B. **19**, 792.
8) Knorr, B. **22**, 181, 1113; **27**, 1144; **30**, 910, 918; **31**, 1071; **32**, 736, 742; A. **301**, 1; **307**, 171.
9) Skraup und Wiegmann, M. **10**, 101, 732.
10) Vongerichten, B. **29**, 65; **30**, 2439; **31**, 51, 2924, 3198; **32**, 1521; **33**, 352.

Nach dieser Beobachtung erschien das Morphin als Phenanthrenderivat; indessen war es nötig eine weitere Bestätigung hierfür durch Reaktionen zu finden, die sich bei niedrigerer Temperatur abspielten, da die Zinkstaubdestillation ein pyrogenetischer Prozefs ist, der nicht nur zersetzend wirkt, sondern gerade oftmals auch unerwartete Synthesen zu Tage fördert, wodurch neue sekundäre Produkte entstehen.

Vongerichten und Schrötter fanden hierfür dann auch einen Weg in der stets bewährten Hofmann'schen Abbaumethode (S. 29). Sie verwandten aber nicht dafür das Morphin selber, sondern den Monomethyläther desselben, das Codeïn. Das Codeïnmethylhydrat liefert nämlich bei der Destillation, wie schon Grimaux gezeigt hatte, eine tertiäre Base, das *Methocodein*, später von Hesse *Methylmorphimethin* genannt.

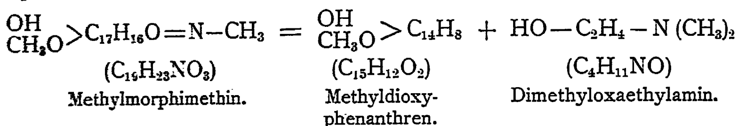


$$(OH)(CH_3O)C_{17}H_{17}O{\equiv}N{<}{}^{CH_3}_{OH} = (OH)(CH_3O)C_{17}H_{16}O{=}N{-}CH_3 + H_2O$$

Codeïnmethylhydrat. Methylmorphimethin.

Das Methylmorphimethin ist eine gut krystallisierte Verbindung, die bei 118,5° schmilzt und linksdrehend ist; es enthält noch die Hydroxylgruppe des Codeïns, denn es bildet eine Monoacetylverbindung. Physiologisch wirkt es weder schmerzstillend noch einschläfernd.

Dieses Methylmorphimethin ist nun ein wesentlicher Ausgangspunkt für die Morphin- und Codeïnforschung geworden. Es erleidet nämlich beim Erhitzen mit Salzsäure oder Essigsäureanhydrid eine Spaltung in einen stickstofffreien und in einen stickstoffhaltigen Teil:



$$\begin{matrix}OH\\CH_3O\end{matrix}{>}C_{17}H_{16}O{=}N{-}CH_3 = \begin{matrix}OH\\CH_3O\end{matrix}{>}C_{14}H_8 + HO{-}C_2H_4{-}N(CH_3)_2$$

$(C_{19}H_{23}NO_3)$ Methylmorphimethin. $(C_{15}H_{12}O_2)$ Methyldioxyphenanthren. $(C_4H_{11}NO)$ Dimethyloxaethylamin.

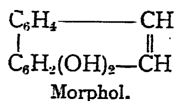
Das stickstofffreie Spaltungsstück wurde besonders von Vongerichten untersucht, der stickstoffhaltige basische Teil unterlag der Bearbeitung von Knorr. Wir werden diese beiden Verbindungen jetzt nacheinander besprechen.

Die stickstofffreie Verbindung $C_{15}H_{12}O_2$ ist ein Phenol und erwies sich durch ihre Zusammensetzung und allgemeine Eigenschaften wie durch ihren Abbau bis zum Phenanthren als ein *Dioxyphenanthrenmonomethylester*. Das zu Grunde liegende Dioxyphenanthren $C_{14}H_{10}O_2$ wird kurz *Morphol* bezeichnet.

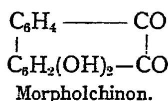
Dieses Morphol zeigt nun ferner seinen Zusammenhang mit dem Phenanthren dadurch, dafs es sich durch Chromsäure in ein *Dioxyphenanthrenchinon*, das *Morpholchinon* $C_{14}H_8O_4$ (rote Flocken) überführen läfst.

Bei dieser Umwandlung in das Chinon bleiben die beiden Hydroxylgruppen des Morphols unberührt, was zugleich beweist, dafs diese letzteren nicht an dem mittelständigen Kohlenstoffatom des Phenanthrens stehen.

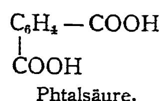
Weiter ergab sich, dafs die beiden Hydroxylgruppen in *einem* Ringe befindlich sind dadurch, dafs das Morpholchinon bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Phtalsäure liefert:



Morphol.

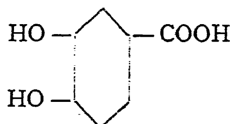


Morpholchinon.



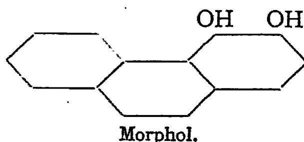
Phtalsäure.

Diese beiden Hydroxyle scheinen nun ferner in Ortho-Stellung zu einander zu stehen; wenigstens giebt das Morphin in der Kalischmelze *Protocatechusäure*:



Beweisender indes als diese Reaktion, bei der leicht Atomverschiebungen vorkommen, ist für die Stellung der Hydroxylgruppen das Verhalten des Morphols als Farbstoff, auf das Vongerichten in interessanter Weise aufmerksam macht. Das Morphol färbt nämlich gebeizte Fasern, während sein Methylester kein Färbevermögen besitzt. Auf dieses Verhalten übertrug Vongerichten eine Beobachtung, die Liebermann und v. Kostanecki[1]) gemacht hatten, dafs nämlich nur diejenigen Oxyderivate des Anthrachinons die gebeizte Faser anfärben, die *zwei* freie Hydroxylgruppen in Orthostellung und zwar in gröfster Nähe zu dem chromophoren Kern haben (Alizarinstellung). Nun ist, wie erwähnt, das Dioxyphenanthrenchinon, das Morpholchinon, ein Farbstoff, während der Monomethylester kein tinktorielles Vermögen besitzt.

Also auch nach dieser Überlegung mufs man im Morphol die beiden Hydroxyle in Orthostellung zu einander annehmen und dem Morphol folgende Formel geben:



Morphol.

[1]) Liebermann und v. Kostanecki, A. **240**, 245; Liebermann, B. **21**, 2502; **26**, 1575; Kostanecki, B. **20**, 3146.

Das Morphol ist nicht das einzige phenanthrenartige stickstofffreie Spaltungsprodukt des Morphins und Codeïns, sondern es läfst sich aus dem Methylmorphimethin noch ein zweites Derivat, das *Morphenol* $C_{14}H_8O_2$ gewinnen, das sich durch den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen vom Morphol unterscheidet, sonst demselben aber sehr ähnlich ist und sich durch Reduktion auch in das Morphol verwandeln läfst.

Zur Darstellung des Morphenols wird das Methylmorphimethin mit Essigsäureanhydrid erhitzt, wodurch einerseits — zur Hälfte etwa — die oben erwähnte Spaltung (S. 244) in Methyldioxyphenanthren und Dimethyloxaethylamin stattfindet, die andere Hälfte aber keine Spaltung, sondern nur eine Umlagerung in eine stereoisomere Verbindung erfährt. Diese neue Verbindung, das *β-Methylmorphimethin* ist amorph, rechtsdrehend, in seiner physiologischen Wirkung dem Ausgangsmaterial, dem α-Methylmorphimethin ähnlich, nur schwächer.

Die Methylhydroxydverbindung des β-Methylmorphimethins spaltet sich nun beim Erhitzen in Trimethylamin und *Morphenolmethylester,* aus dem das Morphenol unmittelbar gewonnen wird.

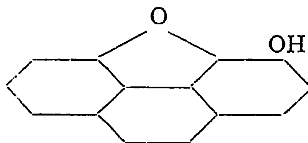
Dieses krystallisiert in Nadeln, ist in Alkohol und Äther wie auch in Natronlauge leicht löslich und schmilzt bei 145°.

Das Morphenol interessiert uns besonders, weil es dasjenige Abbauprodukt des Morphins und Codeïns ist, das in *glatter* Weise bei der Destillation mit Zinkstaub in Phenanthren übergeht und dadurch diese Opiumalkaloïde als zweifellose Phenanthrenderivate hinstellt. Die Konstitution des Morphenols mufs derjenigen des Morphols ganz ähnlich sein, da, wie oben schon erwähnt, das Morphenol durch Reduktion in das Morphol übergeht:



$$C_{14}H_7O.OH + H_2 = C_{14}H_8(OH)_2.$$

Dadurch können wir die für das Morphol entwickelte Konstitutionsformel auch auf das Morphenol übertragen und giebt Vongerichten dem Morphenol als besten Ausdruck seiner Konstitution folgende Formel:



Morphenol.

Den sicheren Entscheid für die Richtigkeit dieser Morphenol-Formel und besonders für die Art der Bindung des Sauerstoffatoms gab aufserdem die Überführung des Morphenols durch Chromsäure in sein Chinon. Hierbei bleibt das ringförmig gebundene Sauerstoffatom unverändert,

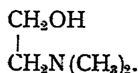
während die beiden mittelständigen CH-Gruppen zu einer Orthodiketogruppe oxydiert werden.

Wir wenden uns jetzt zu dem stickstoffhaltigen Spaltungsstück, welches beim Erhitzen des Methylmorphimethins mit Essigsäureanhydrid entsteht und die Formel $C_4H_{11}NO$ hat (S. 244).

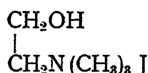
Von diesen vier Kohlenstoffatomen müssen zwei mit dem Stickstoff in der Form der NCH_3-Gruppe verbunden sein. Denn eine Methylgruppe wurde dem Methylmorphimethin zu seiner Bildung aus dem Codeïn direkt hinzugeführt und eine am Stickstoff befindliche Methylgruppe besitzt das Codeïn selber. Das ergiebt auch die direkte Bestimmung der N-Methylgruppe im Morphin und Codeïn mittels der Methode von Herzig und Meyer [1]); das folgt ferner aus der Abspaltung von Methylamin beim Erhitzen des Morphins mit einer sehr konzentrierten Ätzkalilösung (Wertheim [2])) und das zeigt sich schliefslich aus der Entwicklung von *Trimethylamin* (neben Morphenol) beim Erhitzen des Methylmorphimethinmethylhydroxyds, zu welcher Verbindung doch nur zwei Methylgruppen hinzugefügt waren, so dafs eine ursprünglich schon enthalten gewesen sein mufs.

So bleibt bei der Base $C_4H_{11}NO$, die das stickstoffhaltige Spaltungsstück des Methylmorphimethins vorstellt, nur noch die Funktionsbestimmung von zwei Kohlenstoffatomen übrig und diese Aufgabe hat Knorr gelöst.

Er fand nämlich im Jahre 1889, dafs der Körper $C_4H_{11}NO$ sich identisch erwies mit dem schon früher von Ladenburg durch Einwirkung von Chlorhydrin auf Dimethylamin gewonnenen *Oxyaethyldimethylamin (Aethanoldimethylamin)* (Flüssigkeit, Siedepunkt 128°)



Diese Morphinbase liefs sich durch Einwirkung von Jodmethyl in das jodwasserstoffsaure *Cholin*

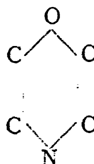


überführen, was einen weiteren Beweis für die Richtigkeit ihrer oben angenommenen Konstitution bildet.

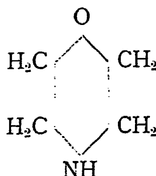
Aus der Bildung des Oxyaethyldimethylamins nimmt Knorr im Morphin das Vorhandensein eines *Oxazin*ringes:

---

[1]) Herzig und Meyer, M. **10**, 101.
[2]) Wertheim, A. **37**, 210.

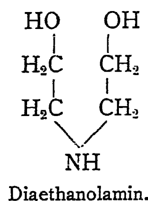


an und die nach dieser Anschauung dem Morphin und Codeïn zu Grunde liegende Base:



nennt er *Morpholin.*

Das Morpholin ist das innere Anhydrid des *Diaethanolamins*:



Diaethanolamin.

(erhalten durch Eintragen von Aethylenoxyd in starkes Ammoniak) und wird aus diesem durch achtstündiges Erhitzen mit 70%iger Schwefelsäure auf 160—170° gewonnen.

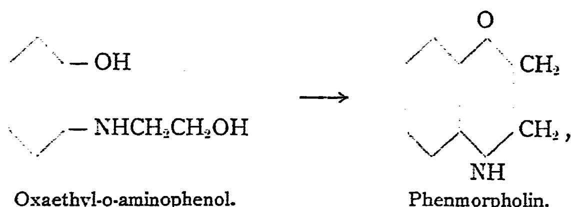
Das Morpholin C_4H_9NO ist ein bei 128—130° siedendes Öl, stark basisch, im Geruch und Verhalten dem Piperidin durchaus ähnlich.

Ebenso wie das Morpholin entsteht das *Methylmorpholin* $C_4H_8O—NCH_3$ durch Anhydrisierung des *Diaethanolmethylamins*:


$$OH\,H_2C-CH_2-NCH_3-CH_2-CH_2\,OH.$$

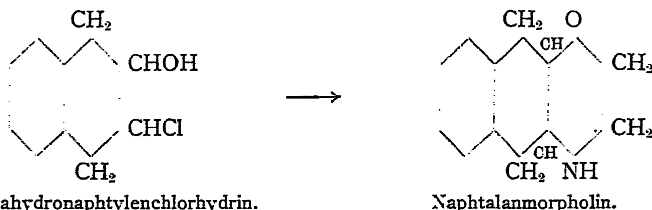
Das Morphin und Codeïn erscheinen demnach als Ringsysteme gebildet aus einem Phenanthrenderivat in Verbindung mit dem Morpholinring.

Derartige Ringsysteme suchte nun Knorr in verschiedenster Weise zu synthetisieren. So entsteht aus dem Oxaethyl-o-aminophenol das *Phenmorpholin,* ein farbloses bei 268° siedendes Öl:



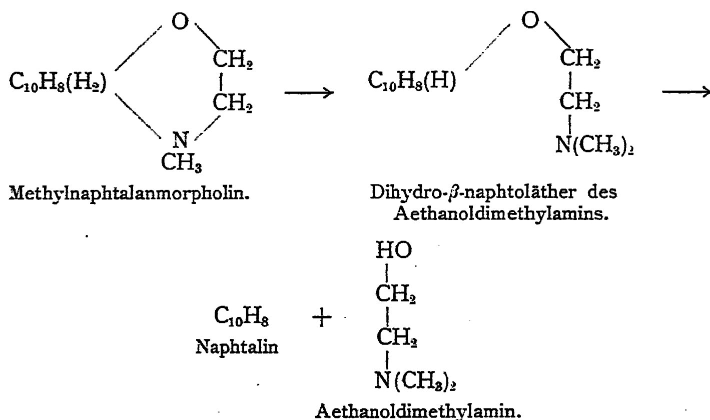
Oxaethyl-o-aminophenol. Phenmorpholin.

durch Kondensation des *Tetrahydronaphthylenchlorhydrins* mit Aethanolamin $NH_2 CH_2 CH_2 OH$ das *Naphtalanmorpholin:*



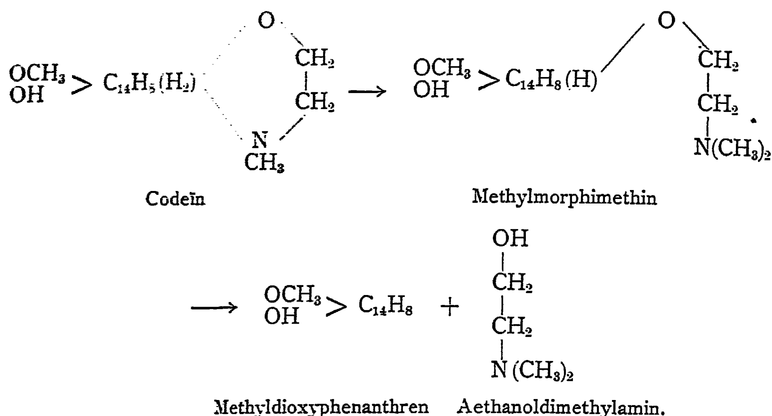
Tetrahydronaphtylenchlorhydrin. Naphtalanmorpholin.

Es bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 62—63° und siedet bei 312°. Die N-Alkylderivate des Naphtalanmorpholins zeigen in ihrer physiologischen Wirkung eine recht grofse Ähnlichkeit mit dem Morphin. Das N-*Methylnaphtalanmorpholin* interessiert uns hier auch besonders deswegen, weil sein Methylhydrat beim Erhitzen in Naphtalin und Aethanoldimethylamin zerfällt und in dieser Beziehung vollständig dem Codeïn gleicht, dessen Zerfall in Methyldioxyphenanthren und Aethanoldimethylamin ja zum Ausgangspunkt dieser ganzen Betrachtung wurde. (S. 243). Die folgenden Gleichungen veranschaulichen diesen Vorgang:



Methylnaphtalanmorpholin. Dihydro-β-naphtoläther des Aethanoldimethylamins.

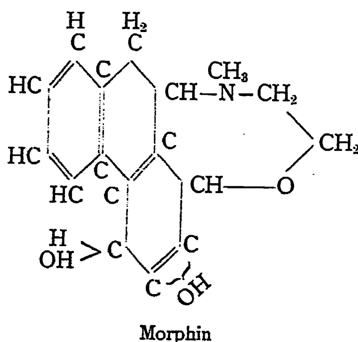
Aethanoldimethylamin.



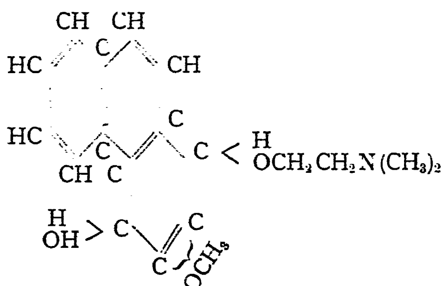
Codeïn Methylmorphimethin

Methyldioxyphenanthren Aethanoldimethylamin.

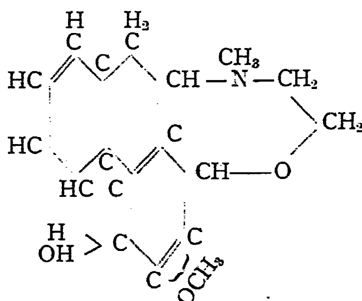
Der Abbau des Methylnaphtalanmorpholins verläuft also überraschend ähnlich wie der des Codeïns, aber die Spaltung des Dihydro-β-naphtolesters geht viel leichter vor sich; schon augenblicklich durch Einwirkung 1%iger Salzsäure, während das Methylmorphimethin die analoge Zersetzung erst viel schwerer, nur durch längeres Erhitzen mit gasförmiger Salzsäure erfährt. Um diesen Unterschied im Verhalten auch in den Formeln des Morphins und Codeïns zum Ausdruck kommen zu lassen, vermutet Knorr, dafs bei diesen Alkaloïden der Aethanolmethylaminrest nicht in der *Ortho*-Stellung, sondern in einer anderen Lage mit dem Phenanthrenring zusammenhängt und nimmt bis auf weiteres die *Peri*-Stellung an. So gelangen wir vorläufig auch mit Berücksichtigung der Arbeiten von Vongerichten zu folgenden Konstitutionsformeln für das Morphin und seine Derivate:



Morphin



Methylmorphimethin



Codeïn.

3. Pseudomorphin.

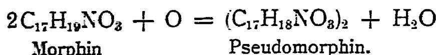
Dieses Alkaloïd wurde im Jahre 1835 aus dem Opium von Pelletier und Thiboumery[1]) gewonnen. Hesse[2]) teilte ihm zuerst die Formel $C_{17}H_{19}NO_4$ zu und bewies seine Identität mit der Verbindung, die bei gemäſsigter Oxydation des Morphins entsteht und von Schützenberger erhalten war. Polstorff[3]) zeigte dann später, daſs die Zusammensetzung des Pseudomorphins $C_{34}H_{36}N_2O_6$ d. h. $(C_{17}H_{18}NO_3)_2$ ist (S. 239), eine Ansicht, die Hesse[4]) dann auch annahm.

Das Pseudomorphin krystallisiert in Täfelchen, die sich beim Erhitzen ohne zu schmelzen zersetzen; in Wasser, Alkohol, Äther und in den kohlensauren Alkalien ist es unlöslich, löslich in den Ätzalkalien; es ist linksdrehend und ungiftig. Es hat einen schwach basischen

[1]) Pelletier und Thiboumery, Journal de Pharmacie (2) **21**, 569; A. **16**, 49.
[2]) Hesse, A. **141**, 87; Suppl. 8, 267.
[3]) Polstorff, B. **19**, 1760.
[4]) Hesse, A. **235**, 229.

Charakter und ist bitertiär. Sein Molekül enthält vier Methoxylgruppen, wie Danckwortt[1]) durch Darstellung einer Tetraacetyl-Verbindung $C_{34}H_{32}N_2O_6(C_2H_3O)_4$ gezeigt hat.

Das Pseudomorphin erscheint nach seiner Bildungsweise, durch Oxydation des Morphins, als ein Kondensationsprodukt zweier Moleküle Morphin, das unter Austritt zweier Wasserstoffatome zustande kommt:



$$2C_{17}H_{19}NO_3 + O = (C_{17}H_{18}NO_3)_2 + H_2O$$

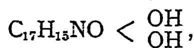
Morphin Pseudomorphin.

Das Morphin durch Reduktion des Pseudomorphins wieder zurückzugewinnen, ist bisher noch nicht gelungen.

4. Thebaïn.

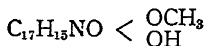
Das Thebaïn oder *Paramorphin* wurde im Jahre 1835 von Pelletier und Thiboumery[1]) entdeckt. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{19}H_{21}NO_3$. Es krystallisiert aus Alkohol in dünnen Blättchen vom Schmelzpunkt 193°; ist linksdrehend, unlöslich in Wasser und n den Alkalien, wenig löslich in Äther, dagegen leicht in Alkohol, Chloroform und Benzol; es ist ein starkes Krampfgift.

Das Thebaïn ist eine tertiäre Base; es enthält keine Hydroxylgruppe; es wird weder von Essigsäureanhydrid, noch von Phosphorpentachlorid (Hesse[2])) angegriffen. Dagegen zeigte Howard, dafs es zwei Methoxylgruppen besitzt, denn beim Erhitzen mit *konzentrierter* Salzsäure spaltet es zwei Moleküle Chlormethyl ab; daneben bildet sich gleichzeitig das *Morphothebaïn* $C_{17}H_{17}NO_3$:



$$C_{17}H_{15}NO < {OH \atop OH},$$

das Freund[4]) aber in neuerer Zeit als $C_{18}H_{19}NO_3$:



$$C_{17}H_{15}NO < {OCH_3 \atop OH}$$

ansieht.

Das Morphothebaïn krystallisiert aus Benzol in Tafeln vom Schmelzpunkt 190—191°; es ist eine tertiäre Base, schwach giftig, unlöslich in Alkohol und Äther, wenig löslich in Wasser; löst sich aber leicht in Alkalien.

Durch *verdünnte* Salzsäure wird das Thebaïn in eine amorphe Verbindung umgewandelt, an der Luft leicht oxydierbar, in den Alkalien löslich.

---

[1]) Danckwortt, A. Pharm. **228**, 572.
[2]) Hesse, A. **153**, 47.
[3]) Howard, B. **17**, 527; **19**, 1596.
[4]) Freund, B. **32**, 168.

Hesse[1]), der diesen Körper zuerst erhielt, nannte ihn *Thebenin* und betrachtete ihn als ein Isomeres des Thebaïns. Freund, der mit mehreren Schülern[2]) das Thebenin dann weiter untersuchte, fand, dafs es $C_{18}H_{19}NO_3$ zusammengesetzt ist, dafs es eine Methoxyl- und eine Hydroxylgruppe enthält und auffallenderweise eine sekundäre Base vorstellt. Es mufs daher bei der Bildung des Thebenins nicht nur eine Methoxylgruppe verseift worden sein, sondern auch ein stickstoffhaltiger Ring aufgespalten.

Diese Untersuchung über das Thebenin stand im Widerspruch mit einer Beobachtung von Howard[1]), der bei der Destillation des Thebaïnmethylhydrats Trimethylamin und eine Verbindung $C_{14}H_{12}O_3$, ein Phenanthrenderivat erhalten hatte. Nach diesem Verhalten würde das Thebaïn zwei N-Methylgruppen besitzen, aber keinen geschlossenen Stickstoffring, sondern eine offene stickstoffhaltige Kette. Freund fand aber bei der Wiederholung des Howardschen Versuchs, dafs dabei kein Trimethylamin, sondern das demselben in seiner Zusammensetzung allerdings prozentual nahestehende *Tetramethylaethylendiamin*:

$$(CH_3)_2 = N - CH_2 - CH_2 - N = (CH_3)_2$$

entsteht.

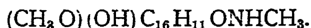
Die Bildung dieses Produkts ist nun keineswegs mehr im Widerspruch mit dem Vorhandensein eines stickstoffhaltigen Ringes im Thebaïn, sondern die Stickstoffbindung erscheint nun gerade so wie im Morphin und Codeïn.

Die Formel des Thebaïns läfst sich auflösen in:



$$(CH_3O)_2C_{16}H_{12}ONCH_3$$

und die des Thebenins in:



$$(CH_3O)(OH)C_{16}H_{11}ONHCH_3.$$

Dieser Übergang des Thebaïns zum Thebenin kann durch eine zuerst stattfindende Anlagerung und dann in anderer Richtung verlaufende Wiederabspaltung von Wasser erklärt werden.

Findet die Einwirkung der Salzsäure auf Thebaïn nicht in wässeriger sondern in alkoholischer Lösung statt, so findet in der ersten Reaktionsphase offenbar erst Verseifung der Oxymethylgruppe statt, aber die so entstehende Hydroxylgruppe wird durch den jeweilig angewandten Alkohol sofort wieder esterifiziert. So entsteht z. B. das *Aethebenin* $(CH_3O)(C_2H_5O)C_{16}H_{11}ONHCH_3$ und das *Prothebenin* $(CH_3O)(C_3H_7O)C_{16}H_{11}ONHCH_3$.

---

[1]) Hesse, A. **153**, 47.
[2]) Freund und Göbel, B. **28**, 941; Freund und Michaels, B. **30**, 1357; Freund und Holthof, B. **32**, 168.

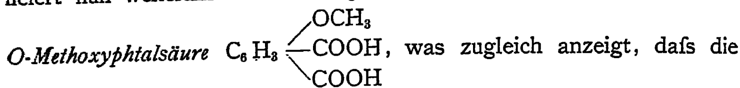
Den entscheidenden Versuch für den Zusammenhang des Thebaïns zum Morphin und Codeïn gab die Einwirkung von Essigsäureanhydrid unter Zusatz von essigsaurem Silber auf das Thebaïnjodmethylat. Hierbei trat eine Spaltung ein, wie beim Codeïn und Morphin, in eine stickstofffreie Verbindung $C_{18}H_{16}O_4$, welche das Acetylderivat eines Phenols $C_{16}H_{14}O_3$, des sogenannten *Thebaols* ist und in eine stickstoffhaltige Base $C_4H_{11}NO$, welche sich mit dem auch aus dem Morphin und Codeïn erhaltenen *Dimethyloxyaethylamin* $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-OH$ identifizierte (S. 244).

Behandelt man das Thebaïn selber mit Essigsäureanhydrid, so entsteht aufser der Acetylverbindung des Thebaols als stickstoffhaltiges Spaltungsderivat das *Methyloxyaethylamin* $(CH_3HN-CH_2-CH_2OH$.

$$\underset{\text{Thebaïn.}}{(CH_3O)_2C_{16}H_{12}ONCH_3} + H_2O = \underset{\text{Thebaol.}}{(CH_3O)_2C_{14}H_7(OH)} + \underset{\text{Methyloxaethylamin.}}{HOC_2H_4NHCH_3}$$

Das Thebaol, Krystalle vom Schmelzpunkt 94°, ist ein Phenanthrenderivat, durch Destillation mit Zinkstaub läfst es sich zu diesem Kohlenwasserstoff abbauen, es enthält zwei Oxymethylgruppen und ist wahrscheinlich ein *Dimethoxyphenanthrol* $(CH_3O)_2=C_{14}H_7-OH$.

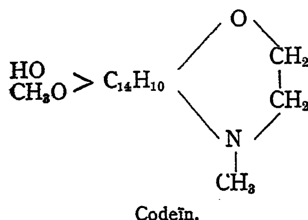
Bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht daraus das *Thebaolchinon*, $(CH_3O)_2=C_{14}H_5O_2-(OH)$, eine Verbindung, die mit dem Phenanthrenchinon die gröfste Ähnlichkeit zeigt. Das Thebaolchinon liefert nun weiterhin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die



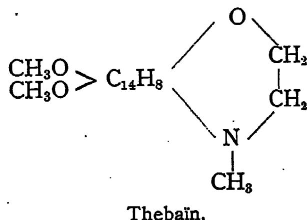
O-Methoxyphtalsäure $C_6H_3 \begin{cases} OCH_3 \\ COOH \\ COOH \end{cases}$, was zugleich anzeigt, dafs die beiden Methoxylgruppen nicht in *einem* Ringe enthalten sind.

Nach seinem ganzen Verhalten erscheint das Thebaïn dem Morphin und Codeïn sehr ähnlich.

Während die beiden letzteren Alkaloïde aber als Derivate eines tetrahydrierten Phenanthrens erscheinen, leitet sich das Thebaïn von einem dihydrierten Phenanthren ab:



Codeïn.



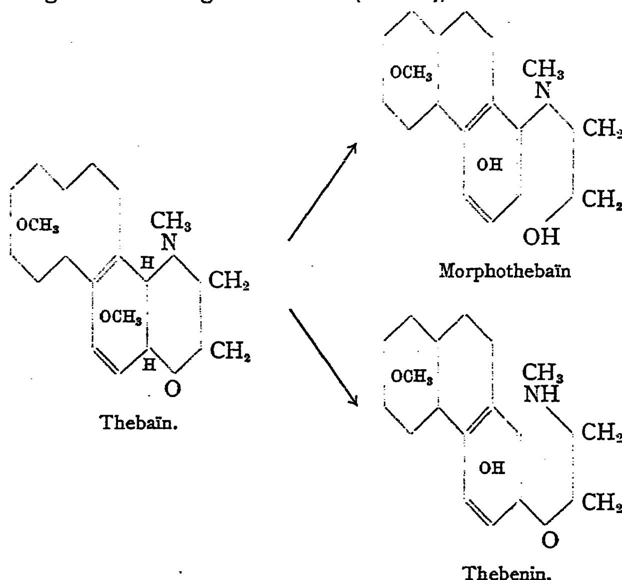
Thebaïn.

Die heute vorläufig angenommene Thebaïnformel unterscheidet sich aufserdem besonders von der Morphin- und Codeïnformel dadurch, dafs der Rest des Aethanolmethylamins:



beim Thebaïn in *Ortho*-Stellung dem Phenanthrenrest eingefügt sein soll, während er beim Morphin und Codeïn in der *Peri*-Stellung vermutet wird.

Der Übergang des Thebaïns in Morphothebaïn und Thebenin läfst sich in folgender Weise gut verstehen (Knorr[1]):



Charakteristisch ist hierbei die Tendenz des hexacyclischen Dihydrokörpers, des Thebaïns, in die echt aromatischen Verbindungen Thebenin und Morphothebaïn überzugehen.

5. Papaverin.

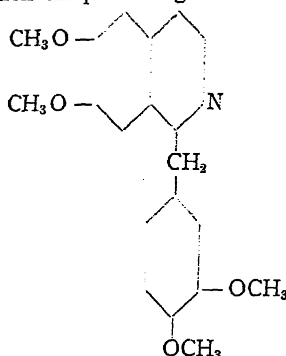
Das Papaverin wurde 1848 von Merck[2]) isoliert und von ihm als $C_{20}H_{21}NO_4$ erkannt. Es krystallisiert aus Benzol oder aus einem Gemisch von Alkohol und Äther in Prismen vom Schmelzpunkt 147°; in Wasser und Alkalien ist es unlöslich, wenig löslich in Alkohol, Äther und Benzol, etwas löslicher in Chloroform. Das Papaverin ist eine schwache

[1]) Knorr, B. **32**, 742.
[2]) Merck, A. **66**. 125; **72**, 50.

tertiäre Base und reagiert nicht auf Lackmus; optisch ist es inaktiv. Seine narkotischen Eigenschaften sind wenig ausgeprägt.

Die Konstitution dieses Alkaloïds wurde durch umfassende Arbeiten von Goldschmiedt[1], die in den Jahren 1883—1889 erschienen, erkannt. Danach erweist sich das Papaverin als ein Derivat des *Isochinolins* was von besonderem Interesse war, da man diesen stickstoffhaltigen Ring bis dahin in keinem natürlichen Alkaloïd nachgewiesen hatte.

Seine Konstitution entspricht folgendem Formelbild:



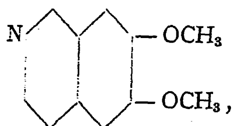
Papaverin.

Die Thatsachen, die zu dieser Formel geführt haben, sind folgende:

1. Die vier Methoxylgruppen lassen sich beim Papaverin dadurch nachweisen, dafs es beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure vier Moleküle Jodmethyl abgiebt, wodurch eine Verbindung von der Formel $C_{16}H_{13}NO_4$, das *Papaverolin* entsteht. Dieses ist in Alkalien löslich und leicht oxydierbar.

2. Beim Erhitzen mit sehr konzentrierter Salzsäure auf 130° zersetzt sich das Papaverin unter Bildung von Chlormethyl und Homobrenzcatechin $C_6H_3CH_3\,(_1)(OH)_2\,(_{3,4})$.

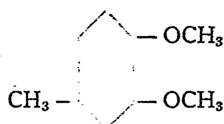
3. Beim Schmelzen mit Alkali wird das Papaverin gespalten, einerseits in eine stickstoffhaltige Verbindung $C_{11}H_{11}NO_2$, das *Dimethoxylisochinolin*:



anderseits in das stickstoffreie *Dimethylhomobrenzcatechin:*

---

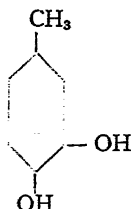
[1]) Goldschmiedt, M. **4**, 704; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42, 327, 349, 762, 778; **10**, 156, 673, 692; **13**, 697; **17**, 491.



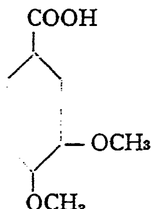
Dimethylhomobrenzcatechin.

Diese letztere Reaktion interessiert uns hier vornehmlich.

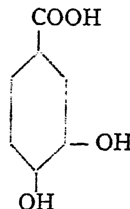
Aufser dem Dimethylhomobrenzcatechin entstehen bei der Kalischmelze die Abbau- respektive Oxydationsprodukte des letzteren, das *Homobrenzcatechin*, die *Veratrumsäure* und die *Protocatechusäure*:



Homobrenzcatechin



Veratrumsäure

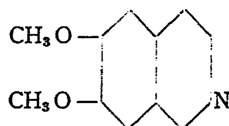


Protocatechusäure.

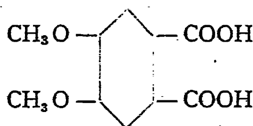
Die ursprünglichen Spaltungsstücke des Papaverins sind aber das Dimethoxylisochinolin und das Dimethylhomobrenzcatechin.

Welche Konstitution haben nun diese?

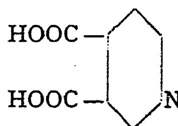
Das Dimethoxylisochinolin wurde von Goldschmiedt zuerst für Dimethoxylchinolin gehalten, bald aber ergab sich aus dem Studium seiner Oxydationsprodukte, dafs es ein Isochinolinderivat ist. Bei der Oxydation liefert es nämlich zwei Säuren, die *Metahemipinsäure* und die *Cinchomeronsäure* (Seite 60).



Dimethoxylisochinolin



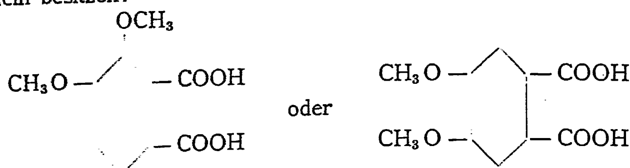
Metahemipinsäure



Cinchomeronsäure.

Dieses Verhalten des Dimethoxylisochinolins bei der Oxydation ist durchaus entsprechend dem des Isochinolins, welches dabei in Phtalsäure und Cinchomeronsäure zerfällt.

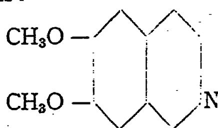
Die Metahemipinsäure, vom Schmelzpunkt 174—175° ist auch ein Phtalsäurederivat und wurde ihre Konstitution auf folgendem Wege festgestellt. Sie bildet leicht ein Anhydrid und eine Imidverbindung; ihre beiden Karboxyle stehen also in *Ortho*stellung; in der Kalischmelze bildet sie Brenzcatechin, was die Nachbarstellung ihrer beiden Methoxyle beweist. Danach mufs die Metahemipinsäure eine der beiden folgenden Formeln besitzen:



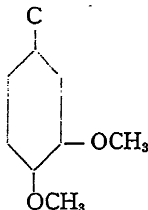
Metahemipinsäure.

Nun gehört die erstere dieser Formeln der Hemipinsäure, dem Oxydationsprodukt des Narkotins an, wie wir weiterhin bei diesem Alkaloïd noch beweisen werden; folglich kommt der Metahemipinsäure die zweite Formel zu.

Das Papaverinmolekül wird also gebildet durch Zusammentritt des Dimethoxylisochinolins:



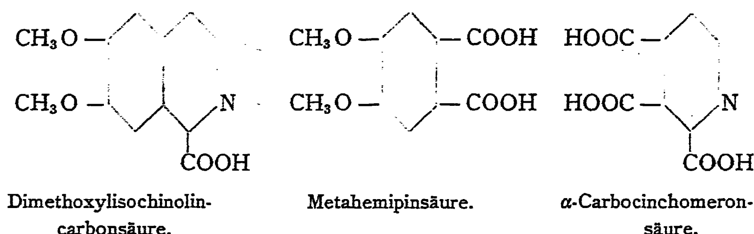
mit dem im Dimethylhomobrenzcatechin enthaltenen Atomkomplex:



In welcher Weise diese beiden Gruppen mit einander verbunden sind, ist auch von Goldschmiedt aufgeklärt. Das Papaverin besitzt vier Methoxylgruppen, die beiden Spaltungsstücke enthalten aber noch je zwei intakt, daher können die Methoxylgruppen nicht zur Verknüpfung verwandt worden sein; es bleibt somit für das Dimethylhomobrenzcatechin nur die Bindung vermittelst eines Kohlenstoffs des Benzolkerns oder der Methylgruppe übrig; für die letztere Bindungsweise sprechen die Arbeiten von König und Nef[1]).

[1]) König und Nef, B. **20**, 622.

Mit welchem Kohlenstoffatom des Isochinolinringes findet aber diese Verknüpfung nun statt? Diese Frage wird durch das Verhalten des Papaverins bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat beantwortet. Dabei entsteht nämlich aufser einer gröfseren Zahl gut charakterisierter Verbindungen (Veratrumsäure, Metahemipinsäure, Metahemipinimid, *Papaveraldin* $C_{20}H_{19}NO_5$, *Papaverinsäure* $C_{16}H_{13}NO_7$) die α-Carbocinchomeronsäure und eine einbasische Säure von der Zusammensetzung $C_{11}H_{10}NO_2(COOH)$, die sich als die α-Carboxylverbindung des Dimethoxylisochinolins erwies. Diese zerfällt weiterhin bei der Oxydation in Metahemipinsäure und *α-Carbocinchomeronsäure* (Seite 65):



Dimethoxylisochinolin-carbonsäure. Metahemipinsäure. α-Carbocinchomeron-säure.

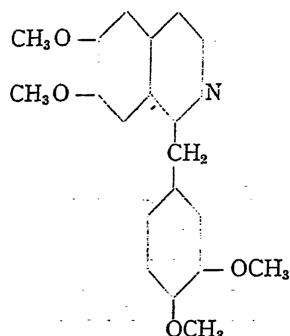
Das Auftreten der Dimethoxylisochinolincarbonsäure wie der α-Carbocinchomeronsäure zeigt deutlich die Verknüpfungsstelle an, wo der Isochinolinring mit dem Dimethylhomobrenzcatechin zur Bildung des Papaverinmoleküls zusammentritt.

Von den oben erwähnten Oxydationsprodukten des Papaverins wollen wir hier noch das Papaveraldin und die Papaverinsäure kurz charakterisieren.

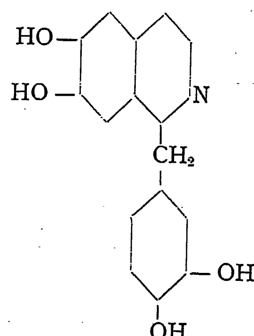
Das *Papaveraldin,* $C_{20}H_{19}NO_5$ unterscheidet sich vom Papaverin durch den Mehrgehalt eines Sauerstoffatoms und den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen. Es bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 210°, die in Wasser und Alkali unlöslich sind. Mit Hydroxylamin und mit Phenylhydrazin vereinigt es sich. Bei der Kalischmelze wird es in Veratrumsäure und Dimethoxylisochinolin gespalten.

Die *Papaverinsäure,* $C_{16}H_{13}O_7$, krystallisiert mit einem Molekül Wasser in tafelförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 233°. Es ist eine zweibasische Säure, die ein Anhydrid bildet und auch, wie aus ihren Reaktionen folgt, eine Ketogruppe einschliefst. Sie enthält zwei Methoxyle; mit Kali geschmolzen, entsteht Protocatechusäure.

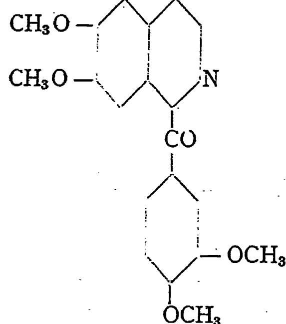
Die Konstitution des Papaverins wie seiner unmittelbaren Derivate ist folgende:



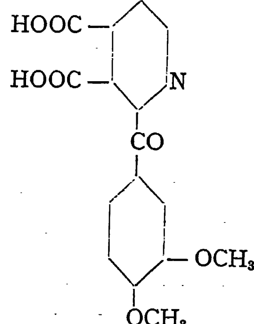
Papaverin



Papaverolin



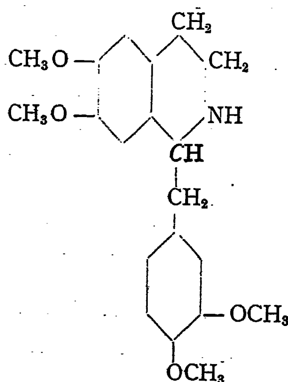
Papaveraldin



Papaverinsäure.

Das Papaverin besitzt kein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist demnach optisch inaktiv.

Durch Reduktion des Papaverins gelangte Goldschmiedt aber zu einem *Tetrahydropapaverin*, das im Pyridinring reduziert ist und nach seiner Konstitution:



ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt.

Demzufolge konnte es auch von Pope und Peachey[1]) in seine beiden optischen Isomeren gespalten werden. Als Spaltungssäure wurde die Dextrobromcamphersulfonsäure angewandt.

6. Codamin.

$C_{20}H_{25}NO_4$ oder $C_{18}H_{18}NO(OH)(OCH_3)_2$. Es wurde im Jahre 1870 von Hesse[2]) entdeckt. Es krystallisiert aus Äther in Prismen vom Schmelzpunkt 126°, die in Wasser wenig löslich sind; leicht löslich in den organischen Solventien.

Seine Löslichkeit in Alkalien spricht für das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe; nach der Zeisel'schen Methode liefsen sich zwei Methoxyle nachweisen.

7. Laudanin.

$C_{20}H_{25}NO_4$ oder $C_{17}H_{15}N(OH)(OCH_3)_3$. Entdeckt im Jahre 1870 von Hesse[3]), krystallisiert aus Alkohol oder aus Chloroform in Prismen vom Schmelzpunkt 166°. Leicht löslich in Benzol, Chloroform und in Alkalien, wenig löslich in Alkohol und Äther. Es ist ein heftiges Krampfgift. Optisch inaktiv.

Es enthält eine Hydroxylgruppe und drei Methoxyle und giebt bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Metahemipinsäure (Goldschmiedt[3])).

8. Laudanidin.

$C_{20}H_{25}NO_4$ oder $C_{17}H_{15}N(OH)(OCH_3)_3$. 1894 von Hesse[4]) entdeckt. Schmelzpunkt 177°. Linksdrehend. Enthält drei Methoxyle. Eigenschaften und Reaktionen in allen Punkten denen des Laudanins ähnlich, von dem es wahrscheinlich die Linksmodifikation darstellt.

9. Laudanosin.

$C_{21}H_{27}NO_4$ oder $C_{17}H_{15}N(OCH_3)_4$. Im Jahre 1871 von Hesse[5]) entdeckt. Nadeln vom Schmelzpunkt 89°. In Alkohol, Äther und Chloroform löslich, unlöslich in Wasser und Alkali. Rechtsdrehend. Starrkrampfgift.

---

[1]) Pope und Peachey, *Proceedings Chem. Soc.* 1897/98. 122.
[2]) Hesse, A. **153**. 53; *Suppl.* **8**, 272; **282**, 208.
[3]) Goldschmiedt, M. **13**, 691.
[4]) Hesse, A. **282**, 208.
[5]) Hesse, A. *Suppl.* **8**, 318.

Besitzt vier Methoxylgruppen (Methode von Zeisel), ist aber nicht der Methyläther des Laudanins, da bei der Behandlung dieses mit Jodmethyl und Kali ein Isomeres des Laudanosins vom Schmelzpunkt 113° entsteht (Kauder[1])).

10. Tritopin.

$C_{42}H_{54}N_2O_7$ oder wahrscheinlich $(C_{21}H_{27}NO_3)_2O$. Im Jahre 1890 von Kauder[1]) entdeckt. Krystallisiert aus Alkohol in Prismen oder aus Äther in Täfelchen vom Schmelzpunkt 182°, leicht löslich in Alkalien und in Chloroform, wenig löslich in Äther und in Ligroin. Es ist eine zweisäurige Base, in Ammoniak auch im Überschufs unlöslich.

Nähert sich in seinen Reaktionen und ohne Zweifel auch in seiner Konstitution, den drei vorher besprochenen Alkaloïden

11. Mekonidin.

$C_{21}H_{23}NO_4$. Im Jahre 1870 von Hesse[2]) entdeckt. Amorph. Schmelzpunkt 58°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in den gewöhnlichen organischen Solventien und in Alkalien.

12. Lanthopin.

$C_{23}H_{25}NO_4$. Im Jahre 1870 von Hesse[2]) entdeckt. Krystallisiert aus Chloroform in kleinen Prismen, die gegen 200° schmelzen. Sehr wenig löslich in Alkohol, Benzol und Äther; löslicher in Chloroform. Wird von Alkalien gelöst.

13. Protopin.

Dieses Alkaloïd wurde ebenfalls von Hesse[2]) aus dem Opium gewonnen und ihm die Formel $C_{20}H_{19}NO_5$ beigelegt. Es krystallisiert aus Äther oder aus Chloroform in Nadeln vom Schmelzpunkt 202°. Es ist unlöslich in Wasser und Alkalien. Sehr wenig löslich in Alkohol, Äther und Benzol. Ziemlich löslich in Chloroform.

Nach weiteren Untersuchungen von Schmidt und Selle[3]) besitzt das Protopin die Formel $C_{20}H_{17}NO_5$. Enthält keine Methoxylgruppe (Methode von Zeisel). Schmilzt bei 207° und wäre identisch mit dem *Macleyin*, das im Jahre 1885 von Eykman[4]) in der Wurzel von *Macleya*

---

[1]) Kauder, A. *Pharm.* **228**, 419.
[2]) Hesse, A. **153**, 47; *Suppl.* **8**, 261.
[3]) Schmidt und Selle, A. *Pharm.* **228**, 441; **231**, 136.
[4]) Eykman, R. **3**, 182.

cordata R. Br. (Familie der Papaveraceen) aufgefunden wurde und das auch neben dem Chelidonin, Sanguinarin und anderen Alkaloïden in der Wurzel von *Chelidonium majus* L. und von *Sanguinaria canadensis* L. (dieselbe Familie) angetroffen wurde.

Hopfgartner[1]) erteilt in einer neueren Abhandlung dem Protopin wieder die von Hesse angenommene Formel $C_{20}H_{19}NO_5$, hält es aber auch identisch mit dem Macleyin. Es ist eine tertiäre optisch inaktive Base.

14. Cryptopin.

$C_{21}H_{23}NO_5$ oder $C_{19}H_{17}NO_3(OCH_3)_2$. Im Jahre 1857 von T. u. H. Smith[2]) entdeckt. Von Hesse[3]) untersucht. Krystallisiert aus Alkohol oder Äther in Prismen vom Schmelzpunkt 213°. Unlöslich in Wasser und in Alkalien. Wenig löslich in Alkohol, Äther und Benzol. Inaktiv. Narkotisch wirksam.

Dem Protopin sehr nahe stehend. Enthält zwei Methoxylgruppen. Bildet bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Metahemipinsäure.

15. Papaveramin.

$C_{21}H_{21}NO_5$. Im Jahre 1886 von Hesse[4]) entdeckt. Prismen vom Schmelzpunkt 142°, leicht löslich in Alkohol und Chloroform, wenig löslich in Äther, unlöslich in Wasser und Alkalien.

16. Narkotin.

Das Narkotin wurde im Jahre 1817 von Robiquet[5]) isoliert. Es findet sich im Opium im freien Zustande und kann daraus durch einfache Ätherextraktion gewonnen werden (0,75—9,6 %).

Seine von Matthiessen und Foster[6]) bestimmte Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{22}H_{23}NO_7$.

Es scheidet sich aus seinen alkoholischen oder ätherischen Lösungen in Prismen ab vom Schmelzpunkt 176°. In kaltem Wasser ist es unlöslich, sehr wenig löslich in heifsem, etwas mehr in Alkohol und Äther; in Benzol und Chloroform löst es sich leicht.

---

[1]) Hopfgartner, M. **19**, 179.
[2]) T. und H. Smith, *Pharmaceutical Journal*, (2), **8**, 595, 716.
[3]) Hesse, A. *Suppl.* **8**, 299; **176**, 200.
[4]) Hesse, J. **1886**, 1721.
[5]) Robiquet, *A. ch.* (2), **5**, 575.
[6]) Matthiessen und Foster, A. *Suppl.* **1**, 330; *Suppl.* **2**, 337; *Suppl.* **5**, 332.

Es ist eine schwache tertiäre Base. Wenig giftig; in neutraler Lösung ist es linksdrehend, in saurer lenkt es das polarisierte Licht nach rechts ab (Hesse[1]).

Das Narkotin ist in der Kälte in Alkalien unlöslich, in der Hitze aber löst es sich auf und bildet unbeständige Salze, *Narkotate* (Wöhler[2]), Hesse[3]). Diese Salze, welche indes bei der Einwirkung von Säuren oder schon von heifsem Wasser das Alkaloïd wieder regenerieren, entstehen aus dem Narkotin durch Wasseraufnahme unter Aufhebung einer lactonartigen Bindung. Das Narkotin selbst enthält keine Hydroxylgruppe; es wird weder von Essigsäureanhydrid noch von Acetylchlorid angegriffen (Beckett und Wright[4]). Einen Teil seines Sauerstoffs enthält es als Methoxyl, denn bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure entwickelt es drei Moleküle Methyljodid. Hierbei entstehen nach einander die drei folgenden Verbindungen.

Dimethylnornarkotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OH)(OCH_3)_2$.
Methylnornarkotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OH)_2(OCH_3)$.
Nornarkotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OH)_3$.

Es sind amorphe Verbindungen, stark sauerstoffbegierig und schon in der Kälte in Alkali löslich (Matthiessen[5]).

Das Narkotin wird beim blofsen Erhitzen oder durch Einwirkung von Wasser bei 250°, ferner durch Baryt und durch Ätzkali bei 220° zersetzt unter Abspaltung von Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin. Daraus schien die Anwesenheit einer mit dem Stickstoff verbundenen Methylgruppe hervorzugehen, was durch die Alkyl Bestimmung mittelst des Verfahrens von Herzig und Meyer[6]) bestätigt wurde.

Beim Erhitzen des Narkotins mit Essigsäure auf 130° setzt sich das Narkotin nach T. u. H. Smith[7]) in sein Isomeres, das *Gnoskopin* (S. 277) um.

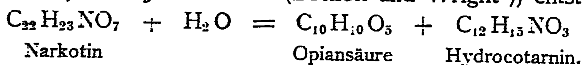
Das Jodmethylat des Narkotins verwandelt sich beim Erhitzen mit Alkalien in Narceïn (Seite 278). (Roser[8]), Freund und Frankforter[9]), Frankforter und Keller[10])).

Mit Phenylhydrazin reagiert das Narkotin nicht.

---

[1]) Hesse, A. **176**, 192.
[2]) Wöhler, A. **50**, 25.
[3]) Hesse, A. **176**, 192.
[4]) Becket und Wright, Soc. **29**, 167.
[5]) Matthiessen, A. *Suppl.* **7**, 59.
[6]) Herzig und Meyer, M. **15**, 613.
[7]) T. und H. Smith, *Pharmaceutical Journal*; **52**, 794.
[8]) Roser, A. **247**, 167; B. **32**, 2974.
[9]) Freund und Frankforter, A. **277**, 20.
[10]) Frankforter und Keller, *Amer. Chem. J.* **22**, 61.

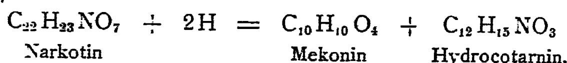
Als Ausgangspunkt für die Narkotinforschung diente der Zerfall des Alkaloïds beim Erhitzen mit Wasser auf 140°, mit Schwefelsäure oder Barytwasser, wobei eine stickstofffreie Säure, die *Opiansäure* und eine Base, das *Hydrocotarnin* (Beckett und Wright[1])) entsteht:



$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_3$$

Narkotin Opiansäure Hydrocotarnin.

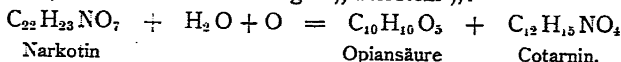
Durch reduzierende Mittel wie Zink und Salzsäure, Natriumamalgam wird eine ähnliche Spaltung erzielt; nur entsteht hier an Stelle der Opiansäure das Reduktionsprodukt derselben, das *Mekonin* (Beckett und Wright[2])):



$$C_{22}H_{23}NO_7 + 2H = C_{10}H_{10}O_4 + C_{12}H_{15}NO_3$$

Narkotin Mekonin Hydrocotarnin.

Bei der Oxydation des Narkotins durch Salpetersäure, Eisen- oder Platinchlorid, Chromsäure, Kaliumpermanganat oder Braunstein in schwefelsaurer Lösung entsteht *Opiansäure* und *Cotarnin* (Wöhler[3]), Blyth[4]), Anderson[5]), Matthiessen und Wright[6]), Kerstein[7])):



$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_4$$

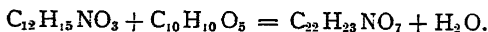
Narkotin Opiansäure Cotarnin.

Aufser diesen beiden Produkten bildet sich dabei auch oft *Hemipinsäure*, $C_{10}H_{10}O_6$, die durch weitere Oxydation der Opiansäure entsteht.

Das Molekül des Narkotins besteht also aus zwei Atomgruppen: die eine stickstoffhaltige ist in dem Cotarnin, $C_{12}H_{15}NO_4$ und Hydrocotarnin $C_{12}H_{15}NO_3$ enthalten; die andere stickstofffreie findet sich in den Verbindungen:

Mekonin, $C_{10}H_{10}O_4$
Opiansäure, $C_{10}H_{10}O_5$
Hemipinsäure, $C_{10}H_{10}O_6$.

Liebermann[8]) versuchte das Narkotin aus seinen Spaltungsstücken, dem Hydrocotarnin und der Opiansäure, durch Kondensation wieder aufzubauen:



$$C_{12}H_{15}NO_3 + C_{10}H_{10}O_5 = C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O.$$

Durch Eintragen eines molekularen Gemenges dieser beiden Körper in abgekühlte 73%ige Schwefelsäure erfolgte in der That unter Austritt eines Moleküls Wasser die Vereinigung dieser beiden

[1]) Beckett und Wright, Soc. **28**, 583.
[2]) Beckett und Wright, Soc. **28**, 583.
[3]) Wöhler, A. **50**, 1.
[4]) Blyth, A. **50**, 29.
[5]) Anderson, A. **86**, 44, 163.
[6]) Matthiessen und Wright, A. *Suppl.* **7**, 63.
[7]) Kerstein, J. **1889**, 2000.
[8]) Liebermann, B. **29**, 183, 2040.

Substanzen. Aber das erhaltene Produkt erwies sich vom Narkotin verschieden. Dieses *Isonarkotin* schmilzt bei 194°, ist optisch inaktiv und läfst sich durch R-Weinsäure nicht aktivieren (Bandow[1]). Löslich in siedendem Benzol, schwierig in Äther; in Wasser, Ammoniak und Alkalien unlöslich. Mit konzentrierter Schwefelsäure entsteht, unterschiedlich vom Narkotin, eine sehr charakteristische Rotfärbung. Es ist ohne besondere physiologische Wirkung.

Wir werden jetzt die Struktur der verschiedenen Spaltungsprodukte des Narkotins untersuchen und dann die Folgerungen besprechen, die man daraus für die Konstitution des Alkaloïds selbst ziehen mufs.

Cotarnin. — Im Jahre 1844 erhielt Wöhler[2]) zuerst diese Verbindung durch Behandlung des Narkotins mit Braunstein und Schwefelsäure und gab ihr die Formel $C_{13}H_{13}NO_3$. Später zog man die von Matthiessen und Foster[3]) angegebene Konstitutionsformel $C_{12}H_{13}NO_3 + H_2O$ vor. Neuere Arbeiten von Roser[4]) zeigen aber, dafs das Molekül Krystallwasser, das in dieser letzteren Formel angenommen wird, Konstitutionswasser ist, dafs das freie Cotarnin $C_{12}H_{15}NO_4$ ist, seine Salze aber die Zusammensetzung $C_{12}H_{13}NO_3, HCl$; $(C_{12}H_{13}NO_3)_2, H_2SO_4$ etc. haben und durch Austritt eines Moleküls Wasser entstanden sind.

Das Cotarnin krystallisiert aus Benzol in Nadeln und schmilzt bei 132—133° unter Zersetzung. Es reagiert schwach alkalisch und ist ungiftig. In Wasser und Alkalien ist es fast unlöslich, leicht löslich in Alkohol und Äther.

Es ist eine sekundäre Base und bildet durch Einwirkung von Benzoylchlorid und Natronlauge eine Benzoylverbindung; seine Aldehydnatur zeigt es im Verhalten gegen Hydroxylamin (Roser[5])) und Cyanwasserstoff (Freund und Preufs[6])).

Es enthält eine Methoxylgruppe; beim Erhitzen mit Chlor- oder Jodwasserstoffsäure auf 140° entwickelt sich ein Molekül Chlor- oder Jodmethyl (Matthiessen und Forster[7])).

Mit Zink und Salzsäure reduziert, entsteht Hydrocotarnin.

Die ersten Aufschlüsse über die Konstitution des Cotarnins würden durch sein Verhalten bei der Oxydation gegeben.

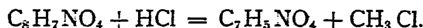
Durch Behandlung mit Salpetersäure oder mit Mangandioxyd und Schwefelsäure erhielten Wöhler und Anderson eine einbasische Säure,

---

[1]) Bandow, B. **30**, 1745.
[2]) Wöhler, A. **50**, 1.
[3]) Matthiessen und Foster, A. *Suppl.* **1**, 330.
[4]) Roser, A. **249**, 156.
[5]) Roser, A. **249**, 156, **254**, 334.
[6]) Freund und Preufs, B. **33**, 380.
[7]) Matthiessen und Foster, A. *Suppl.* **2**, 379.

$_8H_7NO_4$, die sie wegen der Ähnlichkeit ihrer Krystallform mit er des Apophyllits *Apophyllensäure* nannten. Diese Verbindung rystallisiert aus Wasser in Prismen mit einem Molekül Krystallwasser; e schmilzt bei 241° unter Zersetzung, ist schwer löslich in kaltem Vasser, fast unlöslich in Alkohol und Äther.

Ihre Untersuchung wurde im Jahre 1880 von v. Gerichten[1]) wieder ıfgenommen. Dieser Forscher beobachtete, daſs die Apophyllensäure eim Erhitzen mit Salzsäure auf 250° in Chlormethyl und *Cinchomeronäure* (Seite 60) zerfällt:



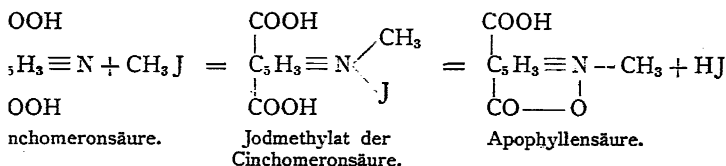
$$C_8H_7NO_4 + HCl = C_7H_5NO_4 + CH_3Cl.$$

Apophyllensäure. Cinchomeronsäure.

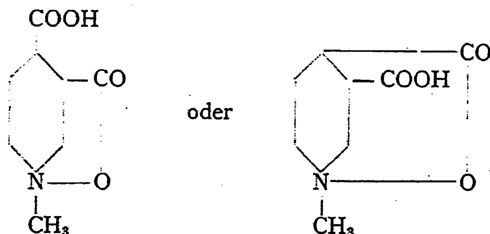
Die Apophyllensäure ist eine einbasische Säure, und so war es das ächstliegendste, sie nach dieser Reaktion als den Monomethylester er Cinchomeronsäure zu betrachten $C_5H_3N(COOH)(COOCH_3)$. Aber Gerichten muſste von dieser Erklärungsweise abstehen, denn die pophyllensäure läſst sich nicht bei der Verseifung durch Alkali in nchomeronsäure überführen. So blieb also nur übrig, die Apophyllenure als eine betaïnartige Verbindung anzusehen (S. 72).

Diese Meinung wurde durch die Synthese der Apophyllensäure stätigt, welche von Roser[2]) im Jahre 1886 ausgeführt wurde.

Er erhitzte nämlich Cinchomeronsäure mit Jodmethyl im kochenn Wasserbade:



Die Apophyllensäure ist also das Methylbetaïn der Cinchomeronure.



[1]) v. Gerichten, A. **210**, 79.
[2]) Roser, A. **234**, 116.

Das Vorhandensein eines Pyridinringes im Cotarninmolekül zeigte sich auch bei der Einwirkung von Brom auf Cotarnin, wobei ebenfalls Pyridinderivate entstehen. Als erstes Produkt dieser Reaktion isolierten Beckett und Wright[1]) eine Verbindung $C_{12}H_{13}Br_4NO_3$, welche beim Erhitzen auf 200° unter Abgabe eines Moleküls Brommethyl und zweier Moleküle Bromwasserstoffsäure in *Bromtarconin*, $C_{11}H_8BrNO_3$ übergeht.

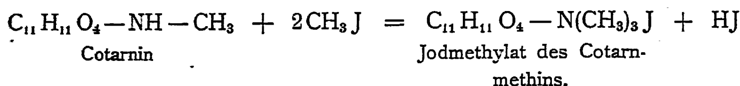
Dieses Bromtarconin nun, das orangegelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 235—238° bildet, liefert bei der Destillation über Natronkalk Pyridin und bei der Oxydation mit Chromsäure die Apophyllensäure (v. Gerichten[2])).

Behandelt man das Bromtarconin von neuem mit Brom, so entsteht unter anderen Verbindungen das *Dibromapophyllin*, $(C_7H_5Br_2NO_2)_2$, welches beim Erhitzen mit Salzsäure auf 200° sich in Kohlensäure, Chlormethyl und $\beta\beta'$ Dibrompyridin (S. 15) spaltet.

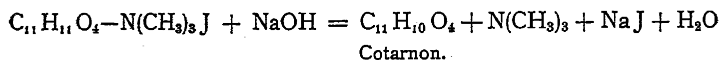
Die Konstitution des Cotarnins fand aber erst ihre weitere Aufklärung durch die Untersuchungen von Roser[3]), welcher die Hofmann'sche Abbaumethode auf das Cotarnin übertrug.

Das Cotarnin als sekundäre Base vereinigt sich mit zwei Molekülen Jodmethyl zur Bildung eines Jodmethylats des *Methylcotarnins (Cotarnmethin)*.

Beim Erhitzen dieser Verbindung mit Natronlauge wird sie in Trimethylamin und in eine stickstofffreie Substanz, das *Cotarnon*, gespalten. Die Bildung des Trimethylamins nach der Aufnahme von zwei Molekülen Jodmethyl zeigt uns, dafs das Cotarnin schon eine am Stickstoff befindliche Methylgruppe besessen haben mufs. Da das Cotarnin ferner eine sekundäre Base ist, hat es demnach die Atomgruppierung $NH-CH_3$ und kann also keinen Pyridinring enthalten.



$$\underset{\text{Cotarnin}}{C_{11}H_{11}O_4-NH-CH_3} + 2CH_3J = \underset{\text{Jodmethylat des Cotarnmethins.}}{C_{11}H_{11}O_4-N(CH_3)_3J} + HJ$$



$$C_{11}H_{11}O_4-N(CH_3)_3J + NaOH = \underset{\text{Cotarnon.}}{C_{11}H_{10}O_4} + N(CH_3)_3 + NaJ + H_2O$$

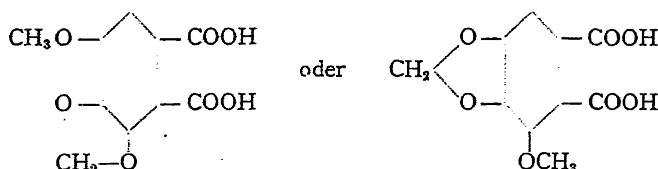
Das Cotarnon krystallisiert aus Alkohol in Blättchen vom Schmelzpunkt 78°; es addiert zwei Atome Brom und bildet ein Oxim, woraus man auf eine aethylenartige Bindung und auf das Vorhandensein einer Aldehyd- oder Ketogruppe schliefsen kann.

---

[1]) Beckett und Wright, Soc. **28**, 580; **29**, 169; **32**, 531.
[2]) v. Gerichten, B. **13**, 1635; **14**, 310; A. **210**, 79; **212**, 165.
[3]) Roser, A. **249**, 156; **254**, 334; *Chemiker-Zeitung*, **20**, 782.

Das stickstofffreie Cotarnon erwies sich nun als ein Derivat der ;allussäure, wodurch zugleich der Schlüssel für die Konstitution des :otarnins selber gegeben wurde.

Das Cotarnon läfst sich nämlich durch Oxydation mit Kalium›ermanganat in eine zweibasische Säure, $C_8H_6O_2$ $(COOH)_2$, die *Cotarnäure*, Blättchen, Schmelzpunkt 178° überführen, die von Roser als ine *Methylmethylentrioxyphtalsäure* angesehen wird:

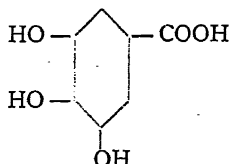


Zu dieser Konstitutionsformel der Cotarnsäure führten die drei ›lgenden Beobachtungen:

1. Die beiden Carboxyle stehen in *Ortho*-Stellung, denn die Cotarnäure bildet ein Anhydrid.

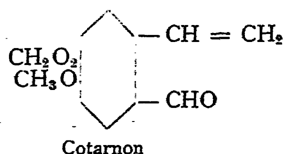
2. Durch die Methode von Zeisel wird das Vorhandensein einer Iethoxylgruppe nachgewiesen.

3. Die Cotarnsäure geht beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure nd Phosphor in *Gallussäure* über.

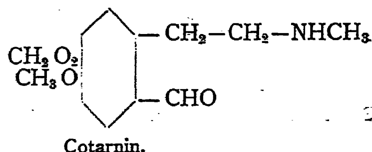


Betreffs der Stellung der Oxymethyl- und Oxymethylengruppe in er Cotarnsäure entscheidet sich Roser für die erstere der beiden obigen ormeln. Wir können seine Gründe dafür nicht als zwingend ansehen ıd möchten uns eher aus Analogieschlüssen zum Hydrastin (S. 281) r die zweite Formel entscheiden. Vorläufig lassen wir diese Frage ›ch offen.

Aus dieser Formel für die Cotarnsäure ergeben sich für das Cotarn und für das Cotarnin die folgenden:

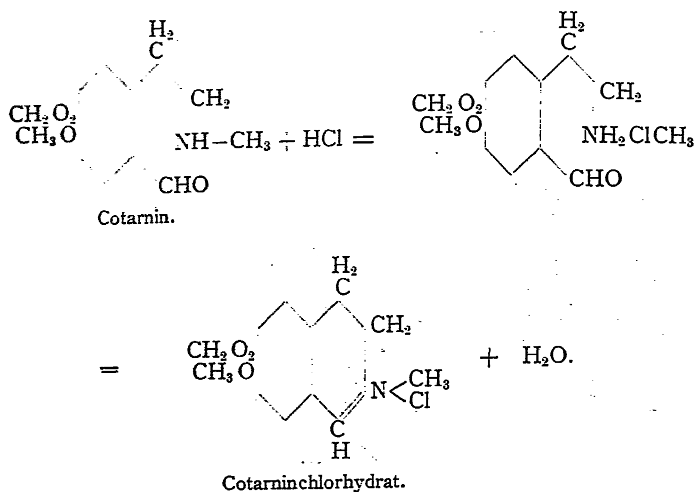


Cotarnon



Cotarnin.

Nach dieser Formel enthält das freie Cotarnin keinen Pyridinring; bei der Salzbildung dagegen tritt die Bildung eines solchen ein. Wir sahen, daſs sich die Salze dieses Alkaloïds nicht durch eine einfache Addition der Säuren bilden, wie es gewöhnlich der Fall ist, sondern daſs dabei ein Molekül Wasser austritt; dieser Wasseraustritt nun ist es, der eine Verknüpfung des aldehydischen Kohlenstoffatoms mit dem Stickstoffatom veranlaſst und so den Ringschluſs zum Pyridinkern veranlaſst.

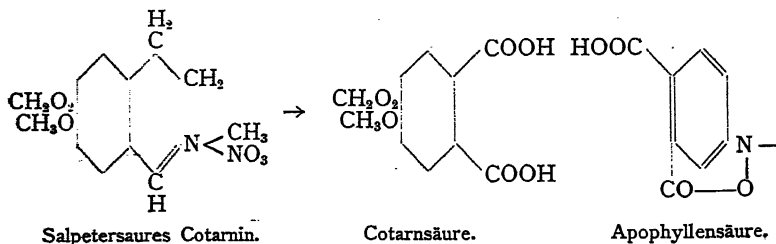


Cotarnin.

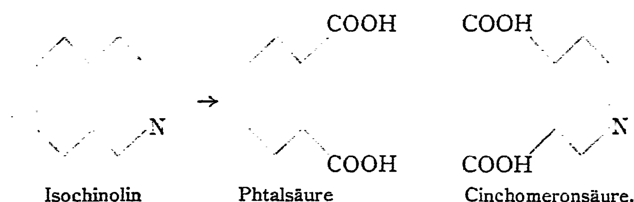
Cotarninchlorhydrat.

Die Salze des Cotarnins sind also quaternäre Verbindungen eines *Dihydroisochinolins.*

Die Bildung der Cotarnsäure und der Apophyllensäure durch Oxydation des Cotarnins in saurer Lösung ist somit ganz analog der Entstehung der Phtalsäure und Cinchomeronsäure bei der Oxydation des Isochinolins:



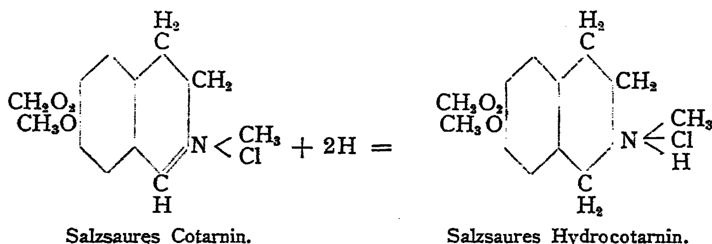
Salpetersaures Cotarnin. Cotarnsäure. Apophyllensäure.



Hydrocotarnin. $C_{12}H_{15}NO_3$. — Das Hydrocotarnin entsteht, wie schon erwähnt (S. 265), bei der Zersetzung des Narkotins. Es krystallisiert mit einem halben Molekül Wasser in Prismen vom Schmelzpunkt 55° und läfst sich fast unzersetzt destillieren; in organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich, unlöslich in Wasser und in Alkalien. Es ist optisch inaktiv. Giftiger als Cotarnin und Narkotin.

Die Konstitution des Hydrocotarnins folgt aus seiner leichten Bildung durch Reduktion des Cotarnins mittels Zink und Salzsäure oder durch Elektrolyse (Beckett und Wright[1]), Bandow und Wolffenstein[2])). Umgekehrt geht das Hydrocotarnin bei der Oxydation in Cotarnin über.

Das Hydrocotarnin ist eine tertiäre Base. Es mag auf den ersten Blick seltsam erscheinen, dafs eine sekundäre Base, wie das Cotarnin bei der Reduktion eine tertiäre bildet; dieser Vorgang erklärt sich aber leicht, wenn man sich den Übergang des Cotarnins in das Hydrocotarnin mit den Salzen und nicht mit der freien Base vergegenwärtigt:



Salzsaures Cotarnin. Salzsaures Hydrocotarnin.

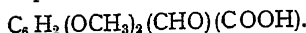
Das Hydrocotarnin ist also ein Derivat des *Methyltetrahydroisochinolins.*

Das Hydrocotarnin bildet durch Schwefelsäureeinwirkung ein Kondensationsprodukt, das *Hydrodicotarnin,* $C_{24}H_{28}N_2O_6$, hellgelbe

[1]) Beckett und Wright, Soc. **28**, 577.
[2]) Bandow und Wolffenstein, B. **31**, 1577.

Nadeln vom Schmelzpunkt 211°, im Gegensatz zum Hydrocotarnin unlöslich in Ammoniak (Bandow[1]).

Opiansäure. $C_{10}H_{10}O_5$. — Krystallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 150° und ist wenig löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther. Sie hat gleichzeitig den Charakter einer einbasischen Säure und eines Aldehyds. Aufserdem besitzt sie zwei Methoxylgruppen, denn durch Einwirkung von Chlor- oder Jodwasserstoffsäure werden zwei Moleküle Chlor- oder Jodmethyl entwickelt, und es entstehen dabei die beiden folgenden Verbindungen (Matthiessen und Foster[2]), Wright[3])):

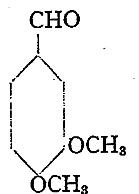


Methylnoropiansäure, $C_9H_8O_5$
Noropiansäure, $C_8H_6O_5$.

Die Formel der Opiansäure läfst sich also auflösen in:

$$C_6H_2(OCH_3)_2(CHO)(COOH).$$

Die Stellung der beiden Methoxylgruppen in Bezug auf die aldehydische Gruppe ergiebt sich durch die Bildung des *Methylvanillins* bei der Destillation der Opiansäure mit Natronkalk (Beckett und Wright[4]), Liebermann und Chojnacki[5])):



Methylvanillin.

In welche Stellung mufs man jetzt die Carboxylgruppe einführen, um von dieser Formel zu der der Opiansäure zu gelangen? Diese Frage ist durch das Studium der Oxydations- und der Reduktionsprodukte der Opiansäure gelöst worden.

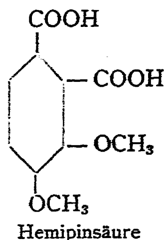
Bei der Oxydation der Opiansäure mit Bleioxyd, Salpetersäure, Chromsäure oder Platinchlorid entsteht die gut bekannte, zweibasische *Hemipinsäure.*

---

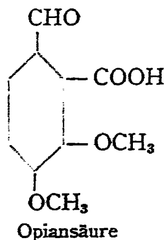
[1]) Bandow, B. **30**, 1745.
[2]) Matthiessen und Foster, J. **1867**, 519.
[3]) Wright, J. **1877**, 770.
[4]) Beckett und Wright, J. **1876**, 807.
[5]) Liebermann und Chojnacki, B. **4**, 194; A. **162**, 323.

Bei der Reduktion mit Natriumamalgam oder Zink und Schwefelsäure wird die Opiansäure in *Mekonin* umgewandelt.

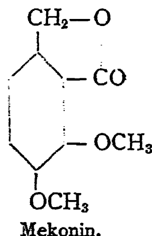
Diese Reaktionen zeigen, dafs diese drei Verbindungen mit einander in dem Verhältnis von Säure, Aldehyd und Alkohol stehen.



Hemipinsäure

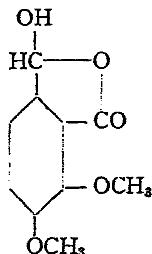


Opiansäure



Mekonin.

Die Opiansäure reagiert auch vielfach in ihrer tautomeren Form als Oxyphtalidverbindung (Liebermann[1]).

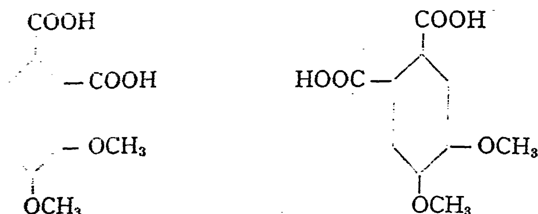


Hemipinsäure $C_{10}H_{10}O_6$. — Diese Säure, die nicht allein bei der Oxydation der Opiansäure und des Narkotins entsteht, sondern sich auch bei der Oxydation mehrerer anderer Alkaloïde (Oxynarkotin, Narceïn, Hydrastin, Berberin) bildet, zeigt sich in Prismen, die eine wechselnde Menge Krystallwasser — $^1/_2$—$2^1/_2$ Moleküle — enthalten. Sie schmilzt wasserfrei gegen 180° und ist sublimierbar. In Wasser ist sie wenig löslich, ziemlich löslich in Alkohol und sehr leicht in Äther.

Es ist eine zweibasische Säure, $C_8H_8O_2(COOH)_2$, die beim Erhitzen in ihr Anhydrid übergeht (Beckett und Wright, Prinz[2]). Diese Thatsache im Zusammenhang mit denen, die die Ortsbestimmung der drei Substituenten in der Opiansäure ergaben, läfst für die Hemipinsäure die Wahl zwischen den beiden folgenden Formeln:

---

[1]) Liebermann, B. **19**, 765, 2288.
[2]) Prinz, J. *pr.* (2), **24**, 370.

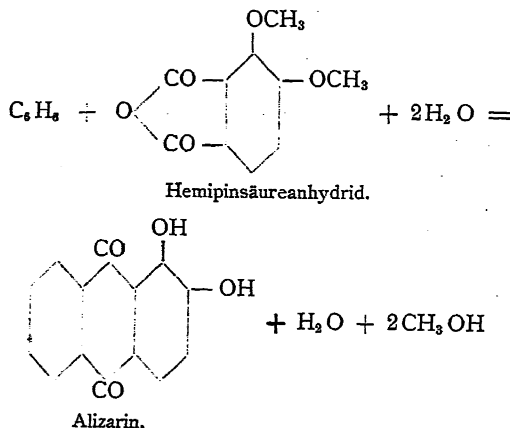


Diese Frage hat Wegscheider[1]) in eleganter Weise gelöst: Es ist augenscheinlich, dafs eine Verbindung der ersten Formel zwei verschiedene Estersäuren liefern kann, während eine solche der zweiten Formel nur eine einzige Estersäure ergiebt, da die beiden Carboxyle in Bezug auf das übrige Molekül ganz symmetrisch gelagert sind. Nun ist es Wegscheider gelungen, zwei Monomethylester der Hemipinsäure zu erhalten, den einen, den α-Ester durch Oxydation des Opiansäuremethylesters, den anderen, den β-Ester, durch Behandlung einer methylalkoholischen Hemipinsäurelösung mit Salzsäuregas.

Also kommt der Hemipinsäure die erste der beiden obigen Formeln zu.

Dieses Resultat ist auch bestätigt worden durch eine Beobachtung von Lagodzinski[2]).

Dieser erhielt nämlich Alizarin durch Kondensation des Hemipinsäureanhydrids mit Benzol in Gegenwart von Chloraluminium und Behandlung dieses Produktes mit konz. Schwefelsäure.



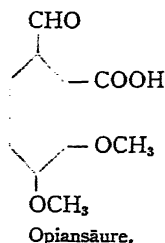
[1]) Wegscheider, M. **3**, 348; **4**, 262.
[2]) Lagodzinski, B. **28**, 1427.

Mekonin. $C_{10}H_{10}O_4$. — Das Mekonin, das Reduktionsprodukt der Opiansäure, findet sich in kleiner Menge (0,05—0,08°/o) im Opium, wo es im Jahre 1832 von Dublanc[1]) entdeckt wurde. Auch in der Wurzel von Hydrastis canadensis L. hat man es gefunden (S. 281) (Freund[2])).

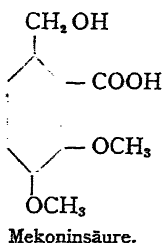
Es bildet Prismen vom Schmelzpunkt 102,5°, sublimiert unzersetzt; in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform ist es leicht löslich, wenig löslich in Wasser; optisch inaktiv.

Mit den Alkalien giebt das Mekonin leichtlösliche Salze unter Bildung einer einbasischen Säure, der *Mekoninsäure* $C_{10}H_{12}O_5$; die Säure selber ist nicht beständig und bildet das Mekonin wieder zurück, wenn man sie aus ihren Salzlösungen fällen will (Hessert[3])).

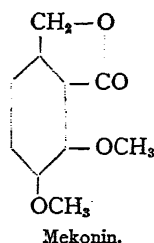
Diese Eigenschaften lassen die Mekoninsäure als den zur Opiansäure gehörigen Alkohol erscheinen und das Mekonin als das entsprechende Lakton von der Art des Phtalids:



Opiansäure.



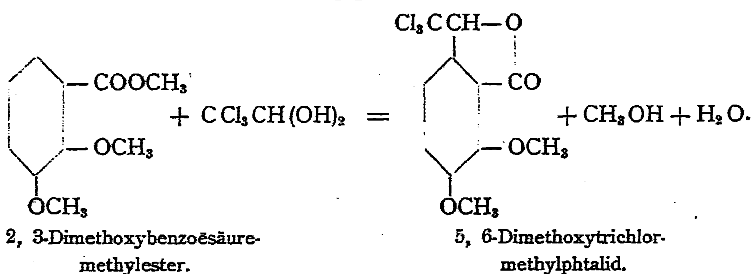
Mekoninsäure.



Mekonin.

In neuerer Zeit ist das Mekonin von Fritsch[4]) synthetisiert worden:

Durch Kondensation molekularer Mengen *2, 3-Dimethoxybenzoësäuremethylesters* und *Chloralhydrat* mittels konz. Schwefelsäure entsteht das 5, 6 Dimethoxytrichlormethylphtalid:

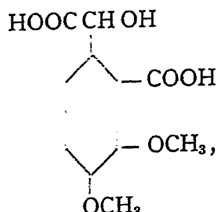


2, 3-Dimethoxybenzoësäuremethylester. 5, 6-Dimethoxytrichlormethylphtalid.

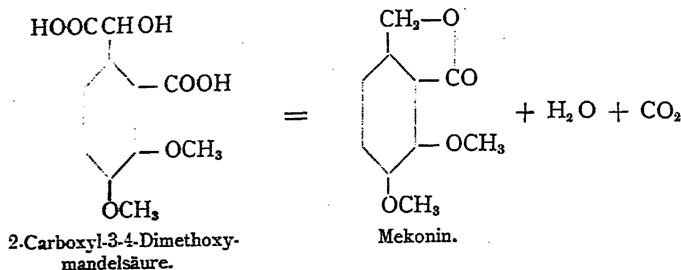
---

[1]) Dublanc, A. ch. (2), **49**, 17.
[2]) Freund, B. **22**, 456; A. **271**, 311.
[3]) Hessert, B. **11**, 240.
[4]) Fritsch, A. **301**, 352.

Dieses liefert bei der Verseifung mit Natronlauge die *2-Carboxyl-3-4-Dimethoxymandelsäure:*

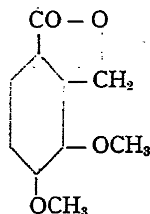


welche weiterhin beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser und Kohlensäure das Mekonin bildet:



2-Carboxyl-3-4-Dimethoxy-mandelsäure. Mekonin.

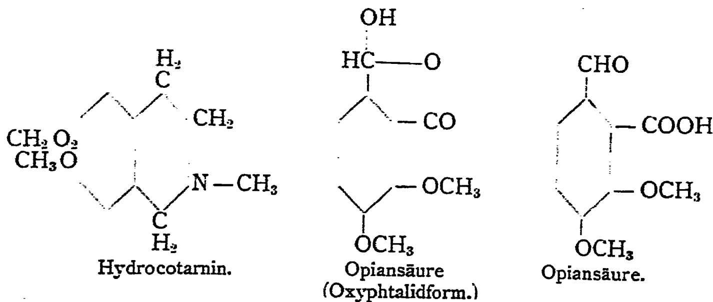
Versuche, das Mekonin durch Reduktion aus Hemipinsäureanhydrid mit Zink und Essigsäure zu synthetisieren, führten zu einem Isomeren des Mekonins, zum *Pseudomekonin* (Salomon[1]):



Pseudomekonin.

Konstitution des Narkotins. Das Narkotin zerfällt, wie wir S. 265 sahen, durch Wasseraufnahme in Opiansäure und Hydrocotarnin. Die Konstitutionsformeln dieser beiden Spaltungsprodukte haben wir nun schon früher erkannt:

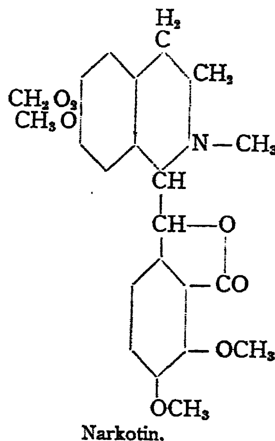
[1]) Salomon, B. **20**, 883.



Hydrocotarnin. Opiansäure (Oxyphtalidform.) Opiansäure.

Es bleibt jetzt nur noch zu bestimmen übrig, in welcher Weise sich die beiden Atomgruppen zur Bildung des Narkotinmoleküls verknüpfen.

Da das Narkotin nun eine tertiäre Base ist und weder eine Carboxyl- noch eine aldehydische Gruppe enthält, so ergiebt sich daraus für das Narkotin höchst wahrscheinlich folgende Formel:



Narkotin.

17. Gnoskopin.

Es wurde im Jahre 1878 von T. u. H. Smith[1]) aus dem Opium gewonnen. Es hat die Formel $C_{22}H_{23}NO_7$, ist also dem Narkotin isomer, wahrscheinlich sogar stereoisomer.

Nach den Angaben von Smith entsteht es beim Erhitzen des Narkotins mit Essigsäure auf 130°.

---

[1]) T. und H. Smith, *Pharmaceutical Journal*, (3), **8**, 415; **9**, 81; **52**, 794.

Das Gnoskopin krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 228°; es ist leicht löslich in Benzol und Chloroform, wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und in Alkalien.

18. Oxynarkotin.

Dieses Alkaloïd, im Jahre 1875 von Beckett und Wright [1]) entdeckt, besitzt die Formel $C_{22}H_{23}NO_8$, es bildet ein krystallinisches Pulver, das in Alkohol und in heifsem Wasser sehr wenig löslich ist und fast unlöslich in Äther, Chloroform und Benzol.

In seiner Konstitution steht es dem Narkotin fraglos sehr nahe; es unterscheidet sich von diesem ja auch nur durch ein Atom Sauerstoff. Mit Eisenchlorid behandelt, zerfällt das Oxynarkotin in Cotarnin und Hemipinsäure:

$$\underset{\text{Oxynarkotin.}}{C_{22}H_{23}NO_8} + H_2O + O = \underset{\text{Cotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_4} + \underset{\text{Hemipinsäure.}}{C_{10}H_{10}O_6},$$

während das Narkotin unter denselben Bedingungen in Cotarnin und Opiansäure, $C_{10}H_{10}O_5$, gespalten wird.

19. Narceïn.

Das Narceïn wurde im Jahre 1832 von Pelletier [2]) entdeckt. Anderson [3]) gab ihm die Formel $C_{23}H_{29}NO_9 + 2H_2O$. Nach neueren Untersuchungen von Freund und Frankforter [4]) mufs obige Formel durch den Ausdruck $C_{23}H_{27}NO_8 + 3H_2O$ ersetzt werden.

Roser [5]) erhielt das Narceïn aus dem Narkotin durch Erhitzen des Narkotin-Chlormethylats mit Alkali (Frankforter und Keller [6])).

$$\underset{\text{Narkotinchlormethylat}}{C_{22}H_{23}NO_7, CH_3Cl} + NaOH = \underset{\text{Narceïn.}}{C_{23}H_{27}NO_8} + NaCl$$

Durch dieselbe Behandlung des Narkotinchloraethylats entsteht das *Homonarcein*, $C_{24}H_{29}NO_8$.

Das Narceïn krystallisiert aus Wasser oder Alkohol in prismatischen Nadeln, die im wasserhaltigen Zustand bei 170—171°, wasserfrei bei 145° schmelzen.

Es ist wenig löslich in kaltem Alkohol und in Chloroform, sehr wenig in Wasser, unlöslich in Äther, Benzol und Ligroin. Es ist eine

---

[1]) Beckett und Wright, Soc. **29**, 461.
[2]) Pelletier, A. ch. (2), **50**, 252.
[3]) Anderson, A. **86**, 181.
[4]) Freund und Frankforter, A. **277**, 20.
[5]) Roser, A. **247**, 167, B. **32**, 2974.
[6]) Frankforter und Keller, *Amer. Chem. J.* **22**, 61.

schwache tertiäre Base, optisch inaktiv (Hesse[1]). Von allen Opiumalkaloïden besitzt es die ausgeprägtesten narkotischen Eigenschaften (v. Schröder[2]).

Es hat keine alkoholische Hydroxylgruppe; von Essigsäureanhydrid wird es nicht angegriffen. Dagegen schliefst es drei Methyloxylgruppen ein (Freund und Frankforter) und hält am Stickstoff zwei Methylgruppen (Herzig und Meyer[3]). Diese letztere Beobachtung ist deshalb von Wichtigkeit, weil danach das Narceïn keinen Pyridinring enthalten kann.

Das Narceïn ist in Alkalien löslich; durch Alkohol und Salzsäure wird es esterifiziert, wodurch das Vorhandensein einer Methoxylgruppe im Molekül angezeigt ist. Aufserdem schliefst es eine CO-Gruppe ein, denn es reagiert mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin (Freund und Frankforter).

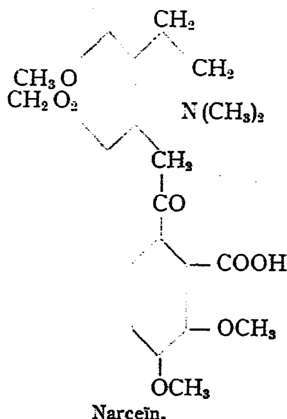
Seine Formel kann man also auflösen in:



$$C_{16}H_{11}O_2 - N(CH_3)_2 - (OCH_3)_3 - (CO) - (COOH).$$

Das Molekül des Narceïns läfst sich nicht in zwei Atomgruppen spalten, wie es beim Narkotin gelingt. Bei der Oxydation mit Chromsäure, Eisenchlorid oder Kaliumpermanganat erhält man wohl *Hemipinsäure*, aber kein dem Cotarnin analoges Produkt (Beckett und Wright[4])).

Aus der Gesamtheit der Eigenschaften und Reaktionen des Narceïns wie aus seiner Bildung vom Narkotinchlormethylat scheint nachstehende von Freund und Frankforter vorgeschlagene Konstitutionsformel ihre Berechtigung zu haben:



Narceïn.

[1]) Hesse, A. **176**, 198.
[2]) v. Schröder, *Archiv für experimentelle Pathologie*, **1883**, 132.
[3]) Herzig und Meyer, M. **16**, 599.
[4]) Beckett und Wright, Soc. **29**, 467.

20. Hydrocotarnin.

Hesse[1]) fand dieses Alkaloïd im Opium auf. Wir haben es schon ausführlich Seite 271 besprochen.

21. Xanthalin.

T. u. H. Smith[2]) gewannen im Jahre 1893 das Xanthalin aus dem Opium und gaben ihm die Formel $C_{37}H_{36}N_2O_9$. Es ist ein krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 206°, unlöslich in Wasser und Alkalien, wenig löslich in siedendem Alkohol, leichter löst es sich in Benzol und Chloroform. Seine Salze besitzen gelbe Farbe.

Bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure wandelt sich das Xanthalin in das *Hydroxanthalin*, $C_{37}H_{38}N_2O_9$, um. Es schmilzt bei 137°, seine Salze sind farblos.

---

[1]) Hesse, A. *Suppl.* 8, 320.
[2]) T. und H. Smith, *Pharmaceutical Journal*, **52**, 793.

XIV. Alkaloïde von Hydrastis canadensis.

Die Wurzel von *Hydrastis canadensis* L. (Familie der Ranunculaceen) enthält mehrere Alkaloïde, das *Hydrastin* (1,5 %), das *Berberin* (4 %) und das *Canadin* neben einer kleinen Menge Mekonin.

Das Berberin ist auch in der Berberitze, *Berberis vulgaris* L. (Familie der Berberidaceen) aufgefunden. Die Familien von Berberis vulgaris wie Hydrastis canadensis gehören zu derselben Ordnung: *Ranales*, und so werden wir gleichzeitig in diesem Kapitel die Alkaloïde von Berberis vulgaris abhandeln, besonders da auch die Basen beider Pflanzen chemisch nahe verwandt sind.

Die Wurzel von Berberis vulgaris enthält ausser dem *Berberin* (1,3 %), das *Oxyacanthin* und das *Berbamin*.

Das Berberin findet sich auch in einigen anderen Berberidaceen, wie in der *Nandina domestica Thumb.*, welch letztere aufserdem noch das *Nandinin* einschliesst.

Wir haben in diesem Kapitel also folgende Alkaloïde zu besprechen:

1. Das Hydrastin $C_{21}H_{21}NO_6$.
2. Das Berberin $C_{20}H_{17}NO_4$.
3. Das Canadin $C_{20}H_{21}NO_4$.
4. Das Nandinin $C_{19}H_{19}NO_4$.
5. Das Oxyacanthin $C_{19}H_{21}NO_3$ oder $C_{18}H_{19}NO_3$.
6. Das Berbamin $C_{18}H_{19}NO_3$.

1. Hydrastin.

Das Hydrastin wurde zum ersten Mal im Jahre 1851 von Durand[1]) beobachtet, aber erst im Jahre 1862 von Perrins[2]) im reinen Zustand gewonnen. Die Formel $C_{22}H_{23}NO_6$, welche ihm darauf von Mahla[3])

---

[1]) Durand, *Americ. Journ. Pharm.* **23**, 112.
[2]) Perrins, *Pharmaceutical Journal*, (2), **3**, 546.
[3]) Mahla, *American Journal of Science*, **36**, 57.

gegeben wurde, mufs nach neueren Analysen von Freund und Will[1]), von Eykman[2]) und von Schmidt durch den Ausdruck $C_{21}H_{21}NO_6$ ersetzt werden.

Das Hydrastin findet sich im Hydrastisrhizom, teils im freien, teils im gebundenen Zustande (Linde[3])); es setzt sich aus seinen alkoholischen Lösungen in Prismen vom Schmelzpunkt 132° ab, die unlöslich in Wasser, ziemlich löslich in Alkohol, leicht löslich in Benzol und Chloroform sind. Es ist eine tertiäre Base von alkalischer Reaktion; wenig giftig.

Das Hydrastin ist wie das Narkotin linksdrehend in neutraler Lösung und rechtsdrehend in saurer.

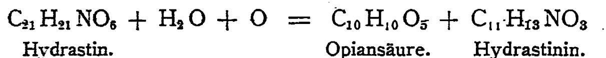
Die erste Beobachtung über die Molekularstruktur dieses Alkaloïds rührt von Power[4]) aus dem Jahre 1884 her; dieser bemerkte, dafs durch die Kalischmelze das Hydrastin in Protocatechusäure und Ameisensäure zerfällt.

Dann folgte eine längere Reihe von Arbeiten von Freund und seinen Schülern[5]) und von E. Schmidt[6]) über das Hydrastin, die auch zur vollständigen Konstitutionskenntnisses dieses Alkaloïds geführt haben. Das Hydrastin steht danach in nächster Beziehung zum Narkotin; dieses letztere ist höchst wahrscheinlich ein Methoxylhydrastin.

Im Folgenden geben wir einen Überblick über diese Arbeiten:

Das Hydrastin besitzt zwei Methoxyle (Methode von Zeisel). Es vereinigt sich weder mit Hydroxylamin noch mit Phenylhydrazin und liefert keine Bromadditionsprodukte; es enthält also keine aldehydische oder Keto-Gruppe, noch eine Aethylenbindung.

Bei seiner Oxydation entstehen fast dieselben Verbindungen wie bei der des Narkotins. Verdünnte Salpetersäure wandelt es in *Apophyllensäure* um (S. 267); durch Kaliumpermanganat entsteht *Hemipinsäure;* Chromsäure oder Mangandioxyd und Schwefelsäure spalten es in *Opiansäure* und in eine Base, $C_{11}H_{13}NO_3$, das *Hydrastinin,* welches dem Cotarnin entspricht:



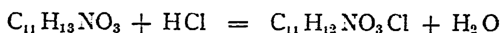
$$\underset{\text{Hydrastin.}}{C_{21}H_{21}NO_6} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure.}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin.}}{C_{11}H_{13}NO_3}$$

[1]) Freund und Will, B. **20**, 88.
[2]) Eykman, R. **5**, 291.
[3]) Linde, *A. Pharm.* **236**, 696.
[4]) Power, *Pharmaceutical Journal*, (3), **15**, 297.
[5]) Freund, B. **19**, 2797; **20**, 88, 2400; **22**, 456, 1156, 2322, 2329; **23**, 404, 2897, 2910; **24**, 2730; **25**, Ref. 234; **26**, 2488; A. **271**, 311.
[6]) Schmidt, A. *Pharm.* **224**, 974; **226**, 239; **228**, 49, 221, 596; **231**, 541; **232**, 136.

Hydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$. — Diese Verbindung krystallisiert aus Ligroin in Nadeln vom Schmelzpunkt 116—117°; sie löst sich sehr leicht in organischen Solventien, recht wenig in Wasser. Das Hydrastinin besitzt alkalische Reaktion und ist ohne Einwirkung auf das polarisierte Licht: es hat blutstillende Wirkung und wird deswegen therapeutisch benutzt.

Das Hydrastin enthält keine Methoxylgruppe (Methode von Zeisel), aber am Stickstoff eine Methylgruppe (Herzig und Meyer[1]); es ist eine sekundäre Base, die Acetyl- und Benzoylverbindungen bildet; es besitzt eine Aldehydgruppe und hat man dementsprechend auch ein Oxim darstellen können.

Seine Salze entstehen ebenso wie die des Cotarnins unter Austritt eines Moleküls Wasser:



$$C_{11}H_{13}NO_3 + HCl = C_{11}H_{12}NO_3Cl + H_2O$$

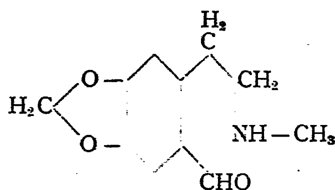
Hydrastinin. Salzsaures Hydrastinin.

Das Hydrastinin wird bei der Oxydation mit Salpetersäure in die Apophyllensäure übergeführt. Oxydiert man mit Permanganat, so entsteht zuerst das *Oxyhydrastinin,* $C_{11}H_{11}NO_3$ — eine schwache Base vom Schmelzpunkt 97—98° —, dann die *Hydrastininsäure,* $C_{11}H_9NO_6$.

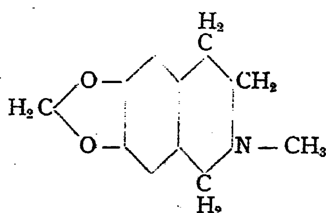
Bei der Reduktion mit Natriumamalgam, mit Zink- und Salzsäure oder durch Elektrolyse, wird das Hydrastinin in *Hydrohydrastinin,* $C_{11}H_{13}NO_2$, übergeführt; dieses ist eine tertiäre Base, schmilzt bei 66° und bildet bei der Oxydation das Hydrastinin zurück.

Beim Erhitzen des Hydrastinins mit Ätzkali entsteht ein Gemenge von Oxyhydrastinin und Hydrohydrastinin.

Diese Reaktionen finden ihre Erklärung in folgenden Formeln:

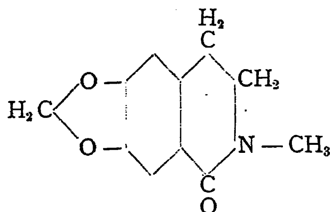


Hydrastinin.



Hydrohydrastinin.

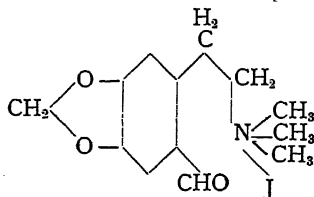
[1]) Herzig und Meyer, M. 18, 379.



Oxyhydrastinin.

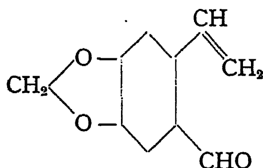
Diese Formeln finden durch die folgenden Untersuchungen von Freund ihre weitere Bestätigung:

Das Hydrastinin vereinigt sich als sekundäre Base mit zwei Molekülen Jodmethyl und bildet das *Jodmethylat des Methylhydrastinins.*



Jodmethylat des Methylhydrastinins.

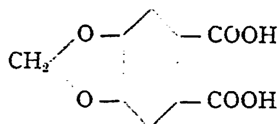
Dieses zerfällt beim Erhitzen mit Kali in Trimethylamin und in eine neutrale stickstofffreie Verbindung, die aldehydische Eigenschaften hat, in das *Hydrastal,* Tafeln vom Schmelzpunkt 78—79°:



Hydrastal.

Das Hydrastal wird von Kaliumpermanganat leicht oxydiert und in eine zweibasische Säure, $C_9H_6O_6$, die *Hydrastsäure,* umgewandelt. Dieselbe Säure kann auch durch Einwirkung von Salpetersäure oder Chromsäure auf die Hydrastininsäure, ein Oxydationsprodukt des Hydrastinins, erhalten werden.

Die Konstitution der Hydrastsäure als Methylenäther der 4,5-Dioxyphtalsäure:



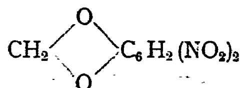
Hydrastsäure.

ergiebt sich aus folgenden Thatsachen:

1. Beim Schmelzen (175°) geht sie in ihr Anhydrid über; durch Ammoniakeinwirkung entsteht das Imid; ihre beiden Carboxyle stehen also in Orthostellung.

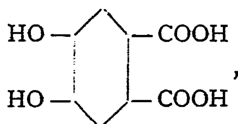
2. Beim Schmelzen mit Ätzkali entsteht Protocatechusäure und Brenzcatechin. (Schmidt.)

3. Rauchende Salpetersäure führt die Hydrastsäure in den Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins:



über, welche Verbindung auch von Hesse und Jobst[1]) aus der Piperonylsäure bei derselben Behandlung (S. 137) erhalten wurde.

4. Durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Phosphorpentachlorid und kochendem Wasser auf die Hydrastsäure entsteht die *Normetahemipinsäure,*



die auch von Rossin[2]) durch Behandlung der Metahemipinsäure (S. 258) mit Jodwasserstoffsäure dargestellt wurde.

5. Erhitzt man die Hydrastsäure für sich auf 160° oder mit Jodwasserstoffsäure, so geht sie in dieselbe Normetahemipinsäure über. (Schmidt.)

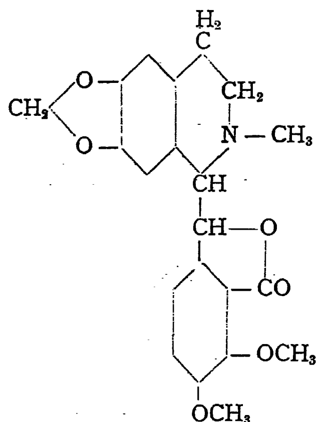
Aus allen diesen Reaktionen folgt für die Hydrastsäure die oben angegebene Konstitution. Von dieser Formel gelangt man dann leicht zu derjenigen zurück, welche wir für das Hydrastinin gegeben hatten.

Die Konstitution des Hydrastinins und seiner Derivate findet eine glänzende Bestätigung in der Synthese des Hydrohydrastins, die von Fritsch[3]) ausgeführt wurde und die wir schon S. 108 besprochen haben.

[1]) Hesse und Jobst, A. **199**, 75.
[2]) Rossin, M. **12**, 486.
[3]) Fritsch, A. **286**, 1.

Konstitution des Hydrastins. — Das Hydrastin zerfällt bei seine Spaltung unter gleichzeitiger Sauerstoffaufnahme in Opiansäure und Hydrastinin. Da wir jetzt die Konstitution dieser beiden Gruppen er kannt haben, bleibt uns nur noch die Art ihrer Verkettung zu be stimmen übrig.

Wir verfahren dabei in derselben Weise, wie wir es beim Nar kotin gethan haben und bemerken, dafs die aldehydische Gruppe welche sowohl der Opiansäure wie dem Hydrastinin zu eigen ist, im Hydrastin verschwunden ist; offenbar ist also die Verknüpfung mi Hülfe der beiden — CHO — Gruppen vor sich gegangen. Man gelangt so für das Hydrastin zu folgender Konstitutionsformel, die sich von der des Narkotins nur durch die Abwesenheit einer Methoxylgruppe unter scheidet.



Hydrastin.

2. Berberin.

Das Berberin ist eines der wenigen Alkaloïde, die sich in mehreren Pflanzen zugleich finden. Es wurde im Jahre 1826 von Chevalier und Pelletan[1]) in der Rinde von *Xanthoxylum Clava Herculis* L. (Familie der Xanthoxyläceen) entdeckt und unter dem Namen: *Xanthopikrit* — seiner gelben Farbe wegen — beschrieben. Büchner[2]) beobachtete im Jahre 1835 sein Vorkommen in der Berberitzenwurzel (*Berberis vulgaris* L., Familie der Berberidaceen). Es findet sich darin

[1]) Chevalier und Pelletan, *Journal de chimie médicale*, **2**, 314.
[2]) Büchner, A. **24**, 228.

in einer Menge von 1,3% und ist das färbende Prinzip derselben. Perrins[1]) gewann es auch aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis* L. (Familie der Ranunculaceen), (4%) und aus der von *Coptis Teeta* Wall. (dieselbe Familie), (8–9%). Eykman[2]) fand es mit dem Nandinin zusammen in *Nandina domestica Thumb,* (Familie der Berberidaceen). Schliefslich wurde es noch von andern Beobachtern in verschiedenen Pflanzen angetroffen, welche zu den Gattungen: *Coscinium, Coeloclin, Cocculus, Orixa, Podophyllum, Geoffroya* etc. gehören.

Die Formel des Berberins war lange Zeit zweifelhaft, ist aber jetzt als $C_{20}H_{17}NO_4$ festgestellt, wie auch seine Konstitution besonders durch die Arbeiten von Perkin[3]) gut erkannt ist.

Das Alkaloïd krystallisiert in Prismen oder Nadeln von gelber Farbe, mit wechselnden Mengen Krystallwasser (4—6 Moleküle); wenigstens schwanken darüber die Angaben der verschiedenen Autoren. Oberhalb 150° zersetzt es sich. Mit Chloroform und mit Aceton bildet es krystallisierte Verbindungen, welche zu seiner Reindarstellung benutzt werden können.

Das Berberin ist in kaltem Wasser, Chloroform und Benzol wenig öslich. Leicht löslich ist es in kochendem Wasser und in Alkohol; in Äther unlöslich. Es ist eine tertiäre, schwache Base, wenig giftig, leicht oxydierbar und ohne Einwirkung auf das polarisierte Licht.

Seine Salze sind gelb gefärbt und besitzen einen bitteren Geschmack.

Phosphorpentachlorid, Hydroxylamin, Phenylhydrazin reagieren nicht mit Berberin; es enthält also weder eine Hydroxylgruppe noch eine Aldehyd- oder Ketogruppe. Andererseits ergab die Zeisel'sche Methode das Vorhandensein zweier Methoxylgruppen (Gaze, Schreiber und Stubbe[4])), während es am Stickstoff keine Methylgruppe enthält (Herzig und Meyer[5])).

Das Berberin wird durch verdünnte Säuren nicht angegriffen; ebenso ist es gegen alkoholisches oder wässeriges Kali beständig. Nach den Angaben von Bernheimer[6]) und Boedecker[7]) wird das Berberin in der Kalischmelze oder bei der Destillation über Kalk oder Bleioxyd zersetzt unter Bildung einer flüchtigen Base, welche diese beiden Autoren als Chinolin ansahen, aber die nach den Angaben, die man von anderer

[1]) Perrins, A. *Suppl.* **2**, 172.
[2]) Eykman, R. **3**, 197.
[3]) Perkin, Soc. **55**, 63; **57**, 991.
[4]) Gaze, Schreiber und Stubbe, A. *Pharm.* **228**, 604.
[5]) Herzig und Meyer, M. **18**, 379.
[6]) Bernheimer, G. **13**, 339.
[7]) Boedecker, A. **66**, 384; **69**, 37.

Seite über die Konstitution des Berberins hat, eher Isochinolin sein dürfte.

Durch Ätzkalieinwirkung auf Berberin bilden sich auch nach Hlasiwetz und Gilm [1]) zwei aromatische Säuren von den Formeln: $C_8H_8O_4$ und $C_9H_8O_5$, über deren Konstitution man nur sehr wenig weifs. Die erste dieser Säuren, *Berberinsäure* benannt, hat die Zusammensetzung und die Eigenschaften einer Homobrenzcatechincarbonsäure.

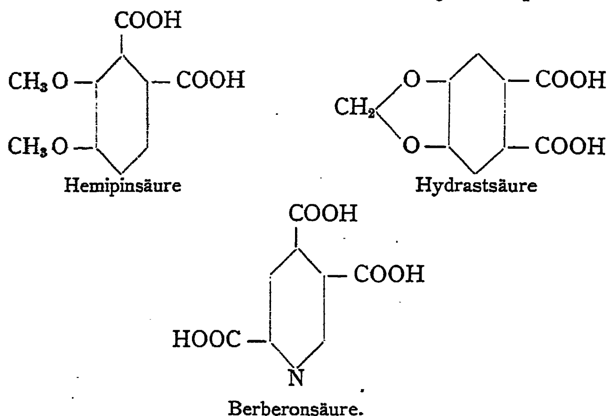
Hlasiwetz und Gilm beobachteten aufserdem, dafs das Berberin bei der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure in eine Tetrahydroverbindung, das *Hydroberberin*, $C_{20}H_{21}NO_4$ übergeht. Dieses krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 167°; es stellt eine tertiäre Base vor und bildet durch Einwirkung schwacher Oxydationsmittel das Berberin zurück.

Durch Oxydationseingriffe in das Berberinmolekül gelangte man zu einem bessern Einblick in seine Konstitution.

So erhielt Schmidt [2]) durch Kaliumpermanganateinwirkung in alkalischer Lösung zwei Säuren, die sich auch bei der Oxydation des Hydrastins bilden, die *Hemipinsäure* und die *Hydrastsäure*.

Ferner stellte Weidel [3]) durch Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure auf Berberin die *Berberonsäure*, $\beta\gamma\alpha'$-Pyridintricarbonsäure (Seite 69) dar.

Betrachtet man die Formeln dieser drei Oxydationsprodukte:



Hemipinsäure Hydrastsäure

Berberonsäure.

so ersieht man, dafs das Berberin, wie das Hydrastin drei Ringe enthält, einen Pyridinring und zwei Benrolringe, von welchen der eine

[1]) Hlasiwetz und Gilm, A. **122**, 256; *Suppl.* **2**, 191; J. **1864**, 407.
[2]) Schmidt, B. **16**, 2589; A. *Pharm.* **225**, 141; **228**, 596.
[3]) Weidel, B. **12**, 410.

dimethoxyliert ist, während der andere die zweiwertige Atomgruppe CH_2O_2 trägt.

In welcher Weise sind nun diese drei Ringe miteinander verknüpft? Die Untersuchungen von Perkin jun. haben diese Frage entschieden.

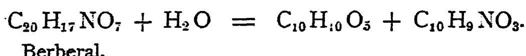
Er nahm das Studium der Einwirkung von Permanganat auf Berberin wieder auf und konnte aufser den zwei schon oben erwähnten von Schmidt beschriebenen Säuren folgende sechs Verbindungen isolieren:

Oxyberberin	$C_{20}H_{17}NO_5$
Dioxyberberin . . .	$C_{20}H_{17}NO_6$
Berberal	$C_{20}H_{17}NO_7$
Anhydroberberilsäure	$C_{20}H_{17}NO_8$
Berberilsäure . . .	$C_{20}H_{19}NO_9$
Berilsäure	$C_{20}H_{15}NO_8$

Von diesen sechs Verbindungen ist vornehmlich die Berberilsäure und das Berberal eingehend studiert worden; hier wollen wir uns nur mit der letzteren Verbindung beschäftigen, indem wir betreffs der anderen Glieder dieser Reihe auf die Originalarbeit verweisen.

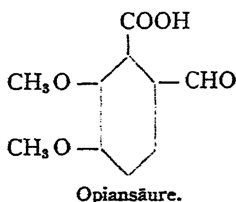
Das *Berberal*, $C_{20}H_{17}NO_7$, kommt in Tafeln vom Schmelzpunkt 150° vor; es zeigt Aldehydcharakter und ist in der Kälte in Alkalien unlöslich.

Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder durch alkoholisches Kali wird es in eine Säure und eine stickstoffhaltige Verbindung nach folgender Gleichung gespalten.

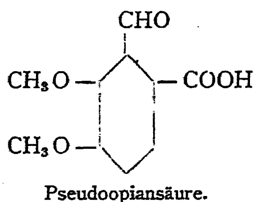


$$\underset{\text{Berberal.}}{C_{20}H_{17}NO_7} + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{10}H_9NO_3.$$

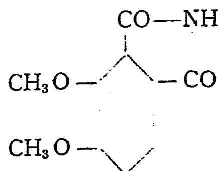
Der Körper $C_{10}H_{10}O_5$, Nadeln vom Schmelzpunkt 121—122° erwies sich mit der Opiansäure (S. 272) isomer. Perkin nannte sie deshalb *Pseudoopiansäure.* Diese Säure ist einbasisch und besitzt eine Aldehydgruppe, ihr Oxim bildet beim Erhitzen dasselbe Hemipinimid wie die Opiansäure. Die Isomerie dieser beiden Säuren rührt also wahrscheinlich nur von den verschiedenen Stellungen der CHO- und COOH-Gruppe her.



Opiansäure.

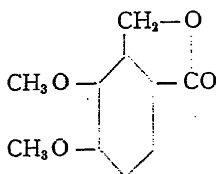


Pseudoopiansäure.



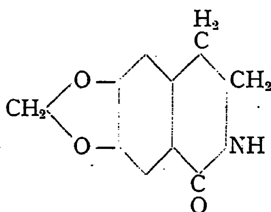
Hemipinimid.

Diese Anschauung über die Konstitution der Pseudoopiansäure wird durch ihr Verhalten bei der Reduktion mit Natriumamalgam bestätigt, wodurch sich das schon besprochene *Pseudomekonin* (S. 276):

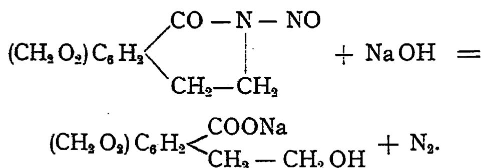


bildet.

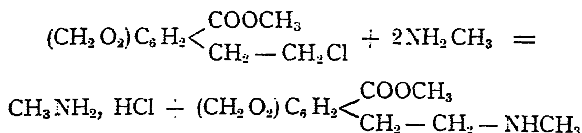
Das bei der Spaltung des Berberals entstehende stickstoffhaltige Produkt $C_{10}H_9NO_3$ krystallisiert aus heissem Wasser in Tafeln vom Schmelzpunkt 181—182°. Es nähert sich in seinen Eigenschaften sehr dem Oxyhydrastinin (S. 284), von dem es in seiner Zusammensetzung auch nur durch den Mindergehalt einer CH_2 Gruppe verschieden ist. Perkin betrachtet es als *Noroxyhydrastinin:*



In der That läfst es sich in Oxyhydrastinin umwandeln und zwar auf folgende Weise: Als sekundäre Base bildet es ein Nitrosamin und dieses mit Natronlauge erhitzt, zerfällt in Stickstoff und in die *ω-Oxyaethylpiperonylsäure:*



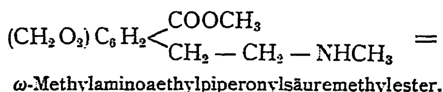
Beim aufeinanderfolgenden Behandeln dieser letzteren Verbindung mit Phosphorpentachlorid und Methylalkohol entsteht *ω-Chloraethylpiperonylsäuremethylester*. Erhitzt man diesen Ester dann mit einer Methylaminlösung auf 130°:



$$(CH_2O_2)C_6H_2<\begin{matrix}COOCH_3\\ CH_2-CH_2Cl\end{matrix} + 2NH_2CH_3 =$$

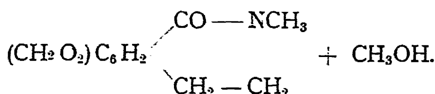
$$CH_3NH_2,\ HCl + (CH_2O_2)C_6H_2<\begin{matrix}COOCH_3\\ CH_2-CH_2-NHCH_3\end{matrix}$$

und behandelt das so entstandene Produkt mit alkoholischem Kali, so bildet sich unter Alkoholabspaltung das Oxyhydrastinin:



$$(CH_2O_2)C_6H_2<\begin{matrix}COOCH_3\\ CH_2-CH_2-NHCH_3\end{matrix} =$$

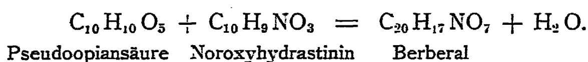
ω-Methylaminoaethylpiperonylsäuremethylester.



$$(CH_2O_2)C_6H_2<\begin{matrix}CO-NCH_3\\ CH_2-CH_2\end{matrix} + CH_3OH.$$

Oxyhydrastinin (ω-Amidoaethylpiperonylsäureanhydrid).

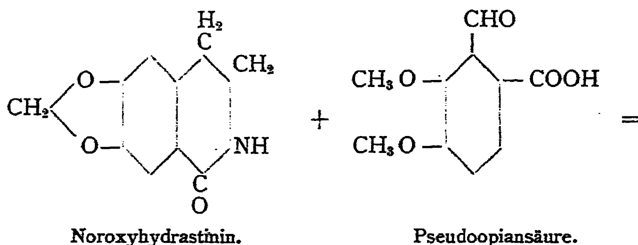
Wir sahen oben, dafs das Berberal unter Wasseraufnahme in Pseudoopiansäure und Noroxyhydrastinin zerfällt. Diese Reaktion ist umkehrbar und das Berberal läfst sich also aus Pseudoopiansäure und Noroxyhydrastinin unter Wasserabspaltung synthetisieren:



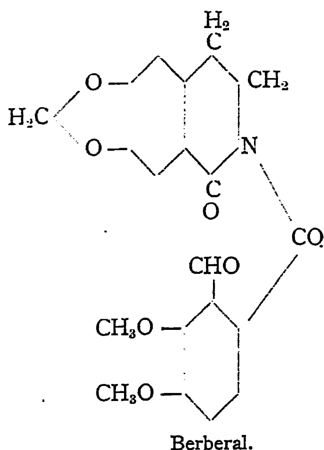
$$C_{10}H_{10}O_5 + C_{10}H_9NO_3 = C_{20}H_{17}NO_7 + H_2O.$$

Pseudoopiansäure Noroxyhydrastinin Berberal

Da nun die aldehydische Gruppe der Pseudoopiansäure noch im Berberal vorhanden ist, so mufs die Verknüpfung offenbar durch die Carboxylgruppe zustande gekommen sein und andererseits ist es sehr wahrscheinlich, dafs vom Molekül des Noroxyhydrastinins dazu das Imidwasserstoff verwandt wurde. So kann man also die Bildung des Berberals durch folgende Formelbilder erklären:

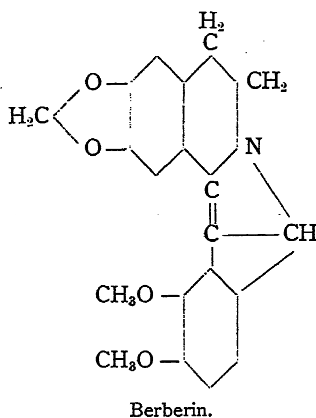


Noroxyhydrastinin. Pseudoopiansäure.



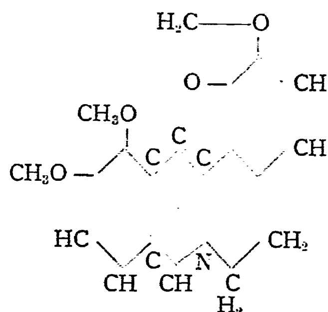
Berberal.

Nachdem so die Konstitution des Berberals festgelegt ist, ergiebt sich die des Berberins, welches drei Sauerstoffatome weniger enthält, ganz ungezwungen, und wir können für dasselbe nach Perkin folgende Formel annehmen, die sehr grofse Analogieen mit der des Papaverins, Narkotins und Hydrastins bietet:

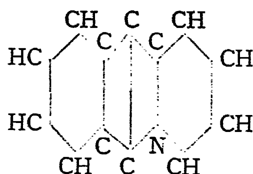


Berberin.

In etwas anderer Schreibweise läfst sich die Berberinformel auch folgendermafsen formulieren:



wodurch die Atomgruppe:

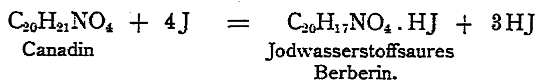


zum Ausdruck kommt, die Perkin als die chromophore Gruppe des Berberins ansieht.

3. Canadin.

Dieses Alkaloïd, welches sich in kleiner Menge in der Wurzel von *Hydrastis canadensis* findet, wurde im Jahre 1894 von E. Schmidt[1]) untersucht. Seine Formel ist $C_{20}H_{21}NO_4$. Es krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 132,5 ^{0}, ist optisch aktiv und stellt eine tertiäre Base vor, die zwei Methoxylgruppen besitzt. Seine alkoholische Lösung ist gegen Lakmus inaktiv.

Durch alkoholische Jodlösung wird es in Berberin übergeführt nach folgender Gleichung:



$$C_{20}H_{21}NO_4 + 4J = C_{20}H_{17}NO_4 . HJ + 3HJ$$

Canadin — Jodwasserstoffsaures Berberin.

Das Canadin ist demnach ein *Tetrahydroberberin,* aber nicht mit demjenigen Hydroberberin identisch, das bei der direkten Reduktion des Berberins entsteht (S. 288).

---

[1]) Schmidt, A. Pharm. **232**, 136.

4. Nandinin.

Das Nandinin wurde im Jahre 1885 von Eykmann[1]) aus der Wurzel von *Nandina domestica* gewonnen, wo es sich neben dem Berberin findet. Seine Formel ist $C_{19}H_{19}NO_4$; es ist eine amorphe Base, unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in den organischen Solventien. Es wirkt giftig.

5. Oxyacanthin.

Das Oxyacanthin wurde im Jahre 1836 in der Wurzel der Berberitze von Polex[2]) entdeckt, der ihm die Formel $C_{16}H_{23}NO_6$ gab und es als eine amorphe Substanz vom Schmelzpunkt 139° beschrieb. In Alkalien ist es löslich, unlöslich in Wasser.

Hesse[3]) beschäftigte sich dann weiterhin mit diesem Alkaloïd und fand, dass es sich in der Pflanze in zwei Formen findet, die eine ist amorph und schmilzt bei 139°, wie es Polex beobachtet hatte; die andere krystallisiert in Prismen und schmilzt bei 210°. Für diese beiden Modifikationen nimmt Hesse die Formel $C_{18}H_{19}NO_3$ in Anspruch; sie sind rechtsdrehend und lösen sich nur sehr schwer in den Alkalien. Durch Ätzkali oder Ätzbaryt wird das Oxyacanthin in eine neue isomere Base übergeführt, in das *β-Oxyacanthin,* welches sich durch grössere Löslichkeit in den Alkalien unterscheidet; es kommt auch in zwei Formen vor, von denen die eine amorph ist (Schmelzpunkt 150°), die andere krystallisiert (Schmelzpunkt 213—214°).

In neuerer Zeit ist das Oxyacanthin auch in anderen Berberisarten von Rüdel[4]) und Pommerehne[5]) aufgefunden. Sie teilen ihm die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$ zu. Pommerehne giebt auch an, dass es eine Hydroxylgruppe enthält (Benzoylverbindung) und ein oder zwei Methoxyle.

6. Berbamin.

Dieses Alkaloïd gewann Hesse aus der Wurzel der Berberitze und sieht es als $C_{18}H_{19}NO_3$ an. Es krystallisiert in Blättchen mit zwei Molekülen Krystallwasser und schmilzt wasserfrei bei 156°.

---

[1]) Eykman, R. **3**, 196.
[2]) Polex, A. Pharm. (2), **6**, 271.
[3]) Hesse, B. **19**, 3190.
[4]) Rüdel, A. Pharm. **229**, 631.
[5]) Pommerehne, A. Pharm. **233**, 127.

XV. Alkaloïde von Corydalis cava.

Die Wurzel von *Corydalis cava* Schwgg. (Familie der Fumiariceen) enthält folgende sechs Alkaloïde:

1. Corydalin	. . . . .	$C_{22}H_{27}NO_4$
2. Corybulbin	. . . . .	$C_{21}H_{25}NO_4$
3. Bulbocapnin	. . . .	$C_{19}H_{19}NO_4$
4. Corytuberin	. . . .	$C_{19}H_{25}NO_4$
5. Corycavin	. . . . .	$C_{23}H_{23}NO_6$
6. Corydin	. . . . . .	—

Das *Corydalin*, das Hauptalkaloïd von Corydalis cava, fand im Jahre 1826 Wackenroder[1]), aber erst in neuerer Zeit wurde es durch die Untersuchungen von Dobbie und Lander[2]) in seiner Konstitution näher erkannt.

Das *Corytuberin* wurde von diesen Forschern im Jahre 1893 aufgefunden; in demselben Jahre das *Corydin* von Merck[3]); die drei anderen Basen im Jahre 1892 von Freund und Josephi[4]).

Betreffs der Mengenverhältnisse dieser Alkaloïde in den Corydalis Knollen, fand Ziegenbein[5]) in 10 kg Knollen 57 gr Corydalin, 41 gr Bulbocapnin, 6 gr Corycavin und 4 gr Corybulbin.

Diese Alkaloïde sind in der Pflanze an Äpfel- und Fumarsäure gebunden.

1. Corydalin.

Das Corydalin krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 134—135 °. In Wasser und in Alkalien ist es unlöslich, ziemlich löslich in Alkohol, leicht löslich in Äther, Chloroform und Benzol. Seine

---

[1]) Wackenroder, *Berzelius Jahresbericht*, **7**, 220.

[2]) Dobbie und Lander, Soc. **61**, 244, 605; **62**, 485; **65**, 57; **67**, 17, 25; **71**, 657; **75**, 670; Proc. Chem. Soc. **15**, 129.

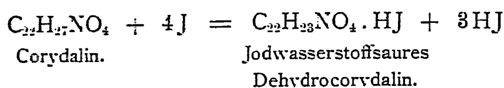
[3]) Merck, A. Pharm. **231**, 131.

[4]) Freund und Josephi, B. **25**, 2411; A. **277**, 1.

[5]) Ziegenbein, A. Pharm. **234**, 492.

Lösungen schmecken bitter und sind rechtsdrehend. Es ist eine tertiäre Base, besitzt aber am Stickstoff keine Methylgruppe, dagegen hat es vier Methoxyle, welche beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure abgespalten werden unter Bildung einer neuen amorphen Base $C_8H_{15}N(OH)_4$, des *Corydalolins.* (Dobbie und Lander.)

Alkoholische Jodlösung führt das Corydalin in eine um vier Wasserstoffatome ärmere Verbindung, in das *Dehydrocorydalin* über (Ziegenbein):



$$C_{22}H_{27}NO_4 + 4J = C_{22}H_{23}NO_4 . HJ + 3HJ$$

Corydalin. Jodwasserstoffsaures Dehydrocorydalin.

Das Dehydrocorydalin ist dem Berberin sehr ähnlich; es bildet, wie dieses letztere Alkaloïd gelb gefärbte Salze, mit Aceton und Chloroform geht es krystallisierte Verbindungen ein. Ferner ebenso, wie das Berberin bei der Reduktion ein tetrahydriertes Produkt ergiebt, das sich vom Canadin unterscheidet (S. 293), so bildet das Dehydrocorydalin bei der Behandlung mit Zink und Schwefelsäure nicht das Corydalin zurück, sondern es entsteht dabei eine isomere Verbindung desselben. Wahrscheinlich ist dieses inaktive Corydalin, Prismen vom Schmelzpunkt 135°, die racemische Form des natürlichen Alkaloïds, welches aber noch nicht gespalten werden konnte (Martindale)[1]. Am klarsten treten aber die nahen Beziehungen des Corydalins zum Berberin bei den Oxydationsprodukten desselben zu Tage.

Das Corydalin liefert nämlich bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat neben einigen anderen Produkten *Hemipinsäure, Metahemipinsäure* und das stickstoffhaltige *Corydaldin* $C_{11}H_{13}NO_3$ (Dobbie u. Lander).

Die Bildung der Hemipinsäure wie auch der Metahemipinsäure aus dem Corydalin deutet auf das Vorhandensein von zwei Benzolringen in diesem Alkaloïd hin. Es ist auch von vornherein anzunehmen, dafs der in der Metahemipinsäure enthaltene Benzolkern ursprünglich im Alkaloïd als Isochinolinring vorhanden war, da die Metahemipinsäure das gewöhnliche Oxydationsprodukt des Isochinolins bildet. Darüber mufste die Untersuchung des stickstoffhaltigen Teils, des Corydaldins, Auskunft geben und hat es in der That auch gethan.

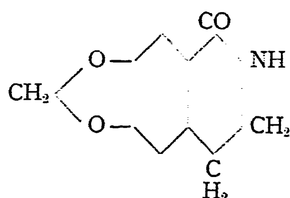
Das Corydaldin, vom Schmelzpunkt 175° ist ein neutraler Körper; er vereinigt sich nicht mit Phenylhydrazin, enthält keine Methylgruppe am Stickstoff (Herzig und Meyer[2]), aber zwei Methoxyle. Sein Stick-

---

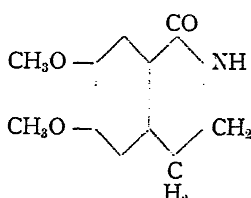
[1]) Martindale, A. Pharm **236**, 214.
[2]) Herzig und Meyer, M. **18**, 385.

stoffatom ist sekundär gebunden, sodafs sich seine Formel auflösen läfst in $C_9H_6O(NH)(OCH_3)_2$.

Nun erwies sich das Corydaldin $C_{11}H_{13}NO_3$ in seinem ganzen Verhalten sehr ähnlich mit dem aus dem Berberin erhaltenen Noroxyhydrastinin $C_{10}H_7NO_3$ (S 290) und in seiner Zusammensetzung unterscheidet es sich auch nur durch den Mehrgehalt von CH_4. Da ferner das Noroxyhydrastinin keine OCH_3-Gruppe besitzt, das Corydaldin indes zwei, so lag die Vermutung sehr nahe, dafs das Corydaldin sich vom Noroxyhydrastinin nur durch den Ersatz der Piperonylgruppe durch zwei Oxymethylgruppen unterscheide.

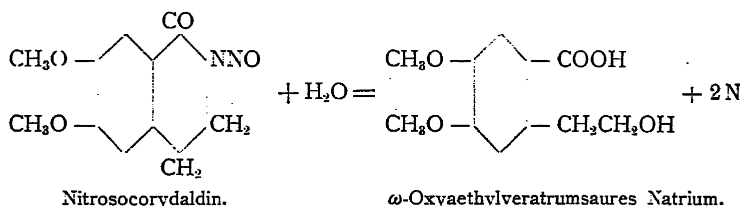


Noroxyhydrastinin.



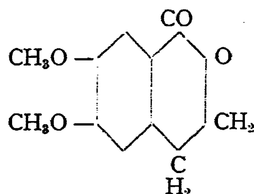
Corydaldin.

Das Corydaldin bildet ebenso wie das Noroxyhydrastinin eine Nitrosoverbindung, welche durch Natronlauge dieselben Umwandlungen erfährt, wie wir sie beim Noroxyhydrastinin kennen gelernt haben, indem der Stickstoff dabei eliminiert wird:



Nitrosocorydaldin. ω-Oxyaethylveratrumsaures Natrium.

Diese hypothetische Säure geht sofort unter Wasserabspaltung über in:



ω-Oxyaethylveratrumsäureanhydrid.

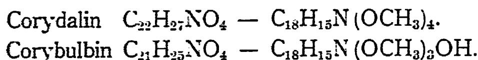
Dieses Anhydrid schmilzt bei 138—139°, ist wenig löslich in kaltem, aber leicht löslich in heifsem Wasser. Es enthält noch zwei Methoxyl. gruppen und geht beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150° in ein Phenolderivat über. Durch weitere Oxydation des Anhydrids mit Kaliumpermanganat entsteht Metahemipinsäure. Der weitere Aufbau des Corydaldins zum Corydalin ist noch nicht ausgeführt.

2. Corybulbin.

Dieses Alkaloïd ist besonders von Dobbie und Lander und Ziegenbein untersucht. Zum Unterschied vom Corydalin ist es in Alkohol sehr wenig löslich, fast unlöslich in Wasser und Äther, leicht löslich in Chloroform und Benzol. Das Corybulbin besitzt eine schwachgelbe Farbe, schmilzt bei 238—239° und ist rechtsdrehend.

Dieses Alkaloïd ähnelt sehr dem Corydalin und ist ebenfalls eine tertiäre Base. Es unterscheidet sich vom Corydalin dadurch, dafs es drei Methoxylgruppen besitzt und dafs es sich in Alkali löst.

Wahrscheinlich ist das Corybulbin das niedere Homologe des Corydalins:



Corydalin $C_{22}H_{27}NO_4$ — $C_{18}H_{15}N(OCH_3)_4$.
Corybulbin $C_{21}H_{25}NO_4$ — $C_{18}H_{15}N(OCH_3)_3OH$.

3. Bulbocapnin.

Aus Alkohol oder Chloroform umkrystallisiert, schmilzt das Bulbocapnin $C_{19}H_{19}NO_4$ bei 199°; es ist in allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser leicht löslich, rechtsdrehend.

In den Alkalien löst es sich mit grüner Farbe. Es ist eine tertiäre Base, die eine N-Methylgruppe hat (Herzig und Meyer[1])). Von Jod wird es nicht angegriffen. Bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid entsteht eine Triacetylverbindung, es enthält also drei Hydroxyle, aufserdem hat es ein Methoxyl, so dafs sich seine Formel auflösen läfst in $C_{18}H_{13}N(OH)_3(OCH_3)$ (Ziegenbein).

4. Corytuberin.

Dieses Alkaloïd schmilzt oberhalb 200°; es ist in Alkalien löslich und besitzt zwei Methoxyle (Dobbie und Lander).

---

[1]) Herzig und Meyer, M. 18, 386.

5. Corycavin.

$C_{23}H_{23}NO_6$ Nadeln oder Tafeln vom Schmelzpunkt 216—217°; unlöslich in Wasser und in den Alkalien, wenig löslich in Alkohol und in Äther. Starke, tertiäre Base. Enthält keine Methoxylgruppe und wird von Jod nicht oxydiert (Ziegenbein).

6. Corydin.

Amorphe Verbindung, schmilzt gegen 70°; in Wasser und Alkalien unlöslich, in Alkohol und Äther leicht löslich. Starkes Krampfgift. (Merck.)

XVI. Alkaloïde der Chinarinden.

Die Rinden verschiedener Bäume, die zu den beiden Gattungen *Cinchona* und *Remijia* (Familie der Rubiaceen) gehören, sind seit der Mitte des XVII. Jahrhunderts in Europa als fiebervertreibende Mittel angewandt; sie enthalten eine ganze Reihe von Alkaloïden, die in chemischer Beziehung sehr nahe zu einander stehen.

Die Heimat der Chinarinden ist Südamerika (Andeskette).

In der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts hat man aber die Chinarindenbäume, die in Südamerika schon fast ausgerottet waren, mit bestem Erfolge nach Indien überpflanzt und dort durch grofsartige forstwirtschaftliche Kulturen weiter gepflegt[1]).

Der Gattungsname Cinchona wurde zu Ehren der Gräfin von Chinchon, der Vizekönigin von Peru, gewählt, die 1638 durch diese Rinden vom Fieber geheilt wurde, wodurch die heilkräftige Wirkung der Rinde auch in Europa allgemein bekannt wurde.

Man kennt heute 21 gut beschriebene und charakterisierte China-alkaloïde. Diese lassen sich nach ihrer Zusammensetzung und nach der Natur ihrer Spaltungsprodukte, die sie unter der Einwirkung von Mineralsäuren ergeben, in sechs verschiedene Gruppen einteilen. Den ersten drei Gruppen schliefsen sich noch drei Untergruppen an, die sich nur durch den Mehrgehalt von Wasserstoff von den ersteren unterscheiden.

1. *Gruppe*: . . . . $C_{19}H_{22}N_2O$ ($C_{19}H_{21}N_2(OH)$).

   1. Cinchonin.
   2. Cinchonidin.

   Unter-Gruppe: $C_{19}H_{24}N_2O$.

   3. Cinchotin.
   4. Cinchamidin.
   5. Cinchonamin.

[1]) Flückiger, Die Chinarinden in pharmakognostischer Hinsicht dargestellt; Tschirch, Indische Nutz- und Heilpflanzen; Léger, Les alcaloïdes des Quinquinas.

2. *Gruppe:* . . . . $C_{19}H_{22}N_2O_2$ ($C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$).

6. Cupreïn.

Unter-Gruppe: $C_{19}H_{24}N_2O_2$

7. Chinamin.
8. Conchinamin.

3. *Gruppe:* . . . . $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ($C_{19}H_{20}N_2[OH](OCH_3)$).

9. Chinin.
10. Chinidin.

Unter-Gruppe: $C_{20}H_{26}N_2O_2$

11. Hydrochinin.
12. Hydrochinidin.

4. *Gruppe:* . . . . $C_{22}H_{26}N_2O_4$

13. Chairamin.
14. Chairamidin.
15. Conchairamin.
16. Conchairamidin.

5. *Gruppe:* . . . . $C_{23}H_{26}N_2O_4$

17. Aricin.
18. Cusconin.
19. Concusconin.

6. *Gruppe:*

20. Homochinin . . . $C_{39}H_{46}N_4O_4$.
21. Diconchinin . . . $C_{40}H_{46}N_4O_3$.

Aufser diesen Alkaloïden findet sich noch eine grofse Zahl von stickstofffreien Verbindungen in den Chinarinden:

1. Säuren *(Chinasäure, Chinovasäure, Chinagerbsäure, Chinovagerbsäure, Kaffeegerbsäure, Oxalsäure).*

2. Neutrale Stoffe *(Chinovin, Chinarot, Chinovarot, Cinchol, Cupreol, Quebrachol, Cholestol, Cinchocerotin)* Thoms[1]).

1. Cinchonin.

Das Cinchonin wurde 1820 von Pelletier und Caventou[2]) aus der grauen Chinarinde gewonnen. Es findet sich in den meisten *Cinchona*- und *Remijia*-Rinden und wird aus den Mutterlaugen bei der Chininfabrikation gewonnen. Seitdem man die Chininrinden in Kulturen zieht, hat man es verstanden, die Bildung des Cinchonins gegen die des wertvolleren Chinins zurückzuhalten.

---

[1]) Thoms, A. Pharm. **235**, 39.
[2]) Pelletier und Caventou, A. ch. (2) **15**, 291, 337.

Zuerst nahm man für das Cinchonin die Formel von Laurent $C_{19}H_{22}N_2O$ an, dann entschied man sich für die von Regnault $C_{20}H_{24}N_2O$, bis im Jahre 1879 neue Untersuchungen von Skraup[1]) zeigten, dafs die ursprünglich angegebene Formel $C_{19}H_{22}N_2O$ richtig ist; diese ist auch heute allgemein gültig.

Das Cinchonin krystallisiert aus Alkohol in wasserfreien Prismen, die bei 255° schmelzen. Im Wasserstoffstrom oder noch besser im Vakuum destilliert es unzersetzt. In Wasser und in den Alkalien ist es fast unlöslich, wenig löslich in Äther, Chloroform und Benzol, etwas leichter in Alkohol; sein bestes Lösungsmittel ist ein Gemisch von Alkohol und Chloroform.

Es ist eine ziemlich starke Base; zweisäurig und bitertiär; die Salzlösungen fluorescieren nicht. Mit Ammoniak und Chlor giebt es zum Unterschied vom Chinin keine Farbenreaktion. Es ist rechtsdrehend, ebenso wie seine Salze; man hat auch die polarimetrische Ablenkung zur quantitativen Bestimmung des Cinchonins in Gemischen von Chinaalkaloïden benutzt.

Seine physiologischen Eigenschaften sind denen des Chinins ähnlich, aber in therapeutischer Beziehung nicht so wertvoll.

Das Cinchonin enthält keine Methoxylgruppe; Salzsäure ist bei 150° ohne Einwirkung. Sein Sauerstoffatom ist in einer Hydroxylgruppe enthalten; Schützenberger[2]) hat ein *Monobenzoylcinchonin* und Hesse[3]) ein *Monoacetylcinchonin* dargestellt.

Isomere Umwandlungen des Cinchonins. — Das Cinchonin verwandelt sich durch die verschiedensten chemischen Agentien in isomere Verbindungen um.

Durch 15 stündiges Kochen von Cinchonin mit einer ätzalkalischen Amylalkohollösung wird ein Teil des Cinchonins (circa 5 Prozent) in das isomere *Cinchonidin* übergeführt (Königs und Husmann[4]).

Ein anderes Isomeres, das *Cinchonicin*, bildet sich beim Erhitzen des Cinchonins mit sehr verdünnter Schwefelsäure auf 130° (Pasteur[5])). Diese Bildung des Cinchonicins läfst sich noch leichter erzielen, wenn man das schwefelsaure oder weinsaure Cinchonin erhitzt. Das Cinchonicin wurde besonders von Hesse[6]), Howard[7]) und Roques[8]) untersucht;

---

[1]) Skraup, A. **197**, 353.
[2]) Schützenberger, C. r. **47**, 233.
[3]) Hesse, A. **205**, 321.
[4]) Königs und Husmann, B. **29**, 2185.
[5]) Pasteur, C. r. **32**, 110.
[6]) Hesse, A. **166**, 277; **178**, 253.
[7]) Howard, Soc. **25**, 102.
[8]) Roques, C. r. **120**, 1170; A. ch. (7) **10**, 234.

es bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 49–50°, die leicht in Alkohol, Benzol und Chloroform löslich sind, wenig löslich in Wasser und Äther; es reagiert stark alkalisch und ist rechtsdrehend.

Das Cinchonidin und das Cinchonicin sind aber keineswegs die beiden einzigen Isomeren, welche man vom Cinchonin kennt; man hat deren etwa 20 beschrieben, die aus dem Cinchonin durch Einwirkung von Alkalien oder Halogenwasserstoffsäuren resp. von Schwefelsäure verschiedener Konzentration und bei verschiedener Temperatur entstehen sollen.

Auch beim Erhitzen des Cinchonins mit Wasser auf 140–160° bilden sich isomere Basen, wie sich auch schliefslich das eine Isomere in das andere umwandeln läfst.

Es kann nicht in unserem Plane liegen, alle diese Verbindungen zu beschreiben, die unter den Namen *Pseudocinchonin (Cinchotin), Tautocinchonin, Isocinchonin, Apocinchonin (Allocinchonin), Cinchonigin, Cinchonilin, Homocinchonin, Dicinchonin* etc. beschrieben sind und die zum Gegenstand der Untersuchungen von Hesse[1]), Skraup[2]), Comstock und Königs[3]), Jungfleisch und Léger[4]), Pum[5]), Lippmann und Fleissner[6]), Löwenhaupt[7]), v. Arlt[8]) und anderer gemacht wurden. Das Studium dieser Cinchonin-Isomeren ist übrigens noch keineswegs beendigt und man kennt vor allem noch nicht die ursächliche Veranlassung für diese verschiedenen Isomerien, wenn auch schon einzelne diesbezügliche Aufklärungsversuche gemacht sind (Skraup). Es ist übrigens auch sehr wahrscheinlich, dafs sich durch künftige Untersuchungen die Zahl dieser Isomeren einschränken wird und sich einige derselben als identisch miteinander zeigen werden.

Additionsprodukte des Cinchonins. — Das Cinchonin enthält eine Aethylenverbindung; bei der Einwirkung von Chlor und Brom in der Kälte entstehen Additionsprodukte, die zwei Halogenatome enthalten; das Dichlorid und das Dibromid sind krystallisierte Verbin-

---

[1]) Hesse, A. **205**, 330; **227**, 153; **243**, 131; **260**, 213; **266**, 245; **267**, 142; **276**, 88.

[2]) Skraup, A. **201**, 291; B. **25**, 2909; M. **12**, 431; M. **18**, 411; **20**, 571, 585.

[3]) Comstock und Königs, B. **20**, 2510.

[4]) Jungfleisch und Léger, C. r. **105**, 1255; **106**, 357, 657, 1410; **108**, 952; **112**, 942; **113**, 651; **114**, 1192, **117**, 42; **118**, 29, 536; **119**, 1268; **120**, 325.

[5]) Pum, M. **12**, 582; **13**, 676; **15**, 446.

[6]) Lippmann und Fleissner, M. **12**, 661; **13**, 429; **14**, 371; B. **24**, 2827; **26**, 2005.

[7]) v. Löwenhaupt, M. **19**, 461.

[8]) Arlt, M. **20**, 425.

dungen, die aber wenig beständig sind und den Charakter zweisäuriger Basen haben (Laurent[1]), Comstock und Königs[2])).

Bei der Behandlung des Cinchonins mit den Halogenwasserstoffsäuren in der Kälte entstehen Salze von neuen Basen, die die Additionsprodukte des Cinchonins mit diesen Säuren vorstellen und die ein Molekül Halogenwasserstoffsäure enthalten. Dieses additionelle Säuremolekül wird durch Alkalien weggenommen, aber das Cinchonin wird stets nur zum Teil regeneriert, vielmehr entstehen statt dessen isomere Verbindungen. Schliefslich addiert das Cinchonin auch Wasserstoff durch Einwirkung von Natriumamalgam oder von Natrium und Alkohol (Zorn[3]), Skraup[4]), Koneck von Norwall[5]), Hesse[6])); die Verbindungen, welche sich so bilden *(Dihydrocinchonin, Tetrahydrocinchonin)*, sind noch wenig untersucht; es scheinen sekundäre Basen zu sein. Keine von diesen ist indes mit einem der natürlichen Alkaloïde, Cinchotin, Cinchamidin und Cinchonamin identisch.

Einwirkung von Alkalien auf Cinchonin. — Diese Untersuchung war eine der allerersten, die überhaupt auf dem Gebiet der Alkaloïdchemie vorgenommen wurde. Es war Gerhardt[7]), der im Jahre 1842 diese Reaktion zur Aufklärung der Cinchoninkonstitution benutzte, die im Jahre 1855 Williams[8]) aufnahm und dann in neuerer Zeit von Butlerow[9]), Wischnegradsky[10]), Oechsner[11]), Hoogewerff und van Dorp[12]) studiert wurde.

Erhitzt man Cinchonin mit Ätzkali, so geht zuerst eine gewisse Menge *Chinolin* über; in der Retorte resultiert eine feste Masse, die sich bei höherem Erhitzen in *β-Lutidin* (β-Aethylpyridin, S. 37) zersetzt; und schliefslich hinterbleibt als Rückstand ein Gemisch von essigsaurem, propionsaurem und buttersaurem Kali.

Das Chinolin und das β-Lutidin sind indessen hierbei nicht die einzigen flüchtigen Verbindungen. Williams zeigte, dafs sich gleichzeitig eine beträchtliche Menge *Lepidin* (γ-Methylchinolin, S. 91) bildet,

---

1) Laurent, C. r. **20**, 1586.
2) Comstock und Königs, B. **17**, 1984; **19**, 2853, **20**, 2510, **25**, 1539.
3) Zorn, J. pr. (2) **8**, 279.
4) Skraup, B. **11**, 311.
5) Koneck von Norwall, M. **16**, 321; B. **28**, 1637, 1843.
6) Hesse, B. **28**, 1424.
7) Gerhardt, A. **42**, 310; **44**, 279.
8) Williams, *Chemical News*, **44**, 307, J. **1855**, 550, **1864**, 437.
9) Butlerow, B. **11**, 1253.
10) Wischnegradsky, B. **12**, 1480; **13**, 2310.
11) Oechsner, C. r. **91**, 296; **92**, 413; **94**, 87; **95**, 298; **96**, 200, 437; **98**, 235, 1438; **99**, 1077; **100**, 806.
12) Hoogewerff und van Dorp, R. **2**, 1.

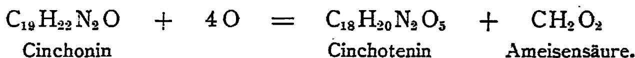
ebenso wie auch Pyrrol, Pyridinbasen (Pyridin, Picolin, Collidin) und eine ganze Reihe höherer Chinolinderivate entstehen.

Oechsner hat aus diesen Destillationsprodukten ein *Lutidin*, ein *Collidin* und eine Base $C_9H_{11}N$, die wahrscheinlich *Tetrahydrochinolin* ist, isoliert.

Wir wollen hier noch hervorheben, dafs nach Wischnegradsky bei der Destillation des Cinchonins mit Ätzkali unter Zusatz von Kupferoxyd nur Chinolin entsteht, dafs Hoogewerff und van Dorp indes nur Lepidin erhielten, als sie Cinchonin mit Bleioxyd erhitzten; schliefslich die Angabe Michaels[1]), dafs das Cinchonin, mit alkoholischem Kali erhitzt, in eine Verbindung von der Formel $C_{20}H_{26}N_2$ $[(C_{18}H_{21}N_2)(C_2H_5)]$ übergeht, die beim Schmelzen mit Ätzkali dasselbe Basengemenge ergiebt, das man aus dem Cinchonin selbst erhält.

Bei der Destillation des Cinchonins über Zinkstaub entsteht Chinolin und ein wenig Picolin (Fileti[2])).

Oxydation des Cinchonins. — 1. Kaliumpermanganat wirkt in schwefelsaurer Lösung auf Cinchonin in der Kälte so ein, dafs von dem Alkaloïd ein Atom Kohlenstoff in der Form von Ameisensäure abgespalten wird unter gleichzeitiger Bildung von *Cinchotenin:*



$$C_{19}H_{22}N_2O + 4O = C_{18}H_{20}N_2O_5 + CH_2O_2$$

Cinchonin — Cinchotenin — Ameisensäure.

Das Cinchotenin, das zuerst von Caventou und Willm[3]) erhalten wurde, ist von Skraup[4]) untersucht worden. Es krystallisiert mit drei Molekülen Wasser in Nadeln oder in Blättchen; es ist ziemlich löslich in Wasser, schmilzt bei 197—198° und lenkt die Polarisationsebene nach rechts ab. Es reagiert neutral, löst sich sowohl in Alkalien wie in Säuren und stellt eine bitertiäre Base vor.

Das Cinchotenin enthält noch das alkoholische Hydroxyl des Cinchonins; denn es bildet ein Acetylderivat, und bei der Oxydation des Benzoylcinchonins mit Kaliumpermanganat entsteht ein *Benzoylcinchotenin,* das bei der Hydrolyse in Benzoësäure und Cinchotenin zerfällt.

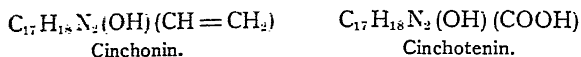
Aufserdem besitzt das Cinchotenin noch eine Carboxylgruppe, denn durch Alkohol und Salzsäure wird es esterifiziert.

Mit Jodwasserstoffsäure bildet es kein Additionsprodukt; es enthält also zum Unterschied vom Cinchonin keine doppelte Bindung.

---

[1]) Michael, *American chemical Journal*, **7**, 183.
[2]) Fileti, G. **11**, 20.
[3]) Caventou und Willm, Bl. (2) **12**, 214.
[4]) Skraup, A. **197**, 376; B. **28**, 12; M. **16**, 159.

Dadurch wird es sehr wahrscheinlich, dafs die Reaktion, welche seir Bildung veranlafst, in der Umwandlung einer Seitenkette — CH = CH in eine Carboxylgruppe besteht.

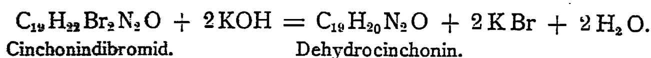


$C_{17}H_{18}N_2(OH)(CH=CH_2)$ — Cinchonin. $C_{17}H_{18}N_2(OH)(COOH)$ — Cinchotenin.

Bei einer energischeren Oxydation ergiebt das Cinchotenin di selben Verbindungen wie das Cinchonin.

2. Jungfleisch und Léger[1]) erhielten durch zweitägiges Erhitzen vo schwefelsaurem Cinchonin mit vier Teilen verdünnter Schwefelsäur zwei Oxydationsprodukte von der Formel $C_{19}H_{22}N_2O_2$, das *α-Oxy cinchonin* und das *β-Oxycinchonin* (daneben bilden sich drei Isomer des Cinchonins, das *Cinchonifin*, das *Cinchonigin* und das *Cinchonilin* Das *α*-Oxycinchonin krystallisiert aus Alkohol in Prismen, die bei 252 unter Zersetzung schmelzen; es ist rechtsdrehend und liefert ein Diacetylverbindung; es enthält also zwei Hydroxylgruppen. Die *β*-Ve bindung bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 273°, ergiebt eine Diacety verbindung und ist ebenfalls rechtsdrehend.

3. Aus dem Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ lassen sich zwei Wasserstof atome entziehen, wenn man das Cinchonindibromid (S. 303) mit alkoho lischem Ätzkali behandelt: unter Austritt zweier Moleküle Bromwasse stoffsäure entsteht so das *Dehydrocinchonin* (Comstock und Königs[2])



$$C_{19}H_{22}Br_2N_2O + 2KOH = C_{19}H_{20}N_2O + 2KBr + 2H_2O.$$

Cinchonindibromid. Dehydrocinchonin.

Diese Verbindung schmilzt bei 202—203°; sie enthält wahrscheinlic eine Acetylen-Bindung — C ≡ C — statt der Aethylenbindung de Cinchonins, denn durch Einwirkung von Kaliumpermanganat entsteh aus beiden Basen ein und dasselbe Produkt, das oben erwähnt Cinchotenin.

4. Bei der Behandlung des Cinchonins mit Chromsäure ergieb das Cinchonin etwa 50% *Cinchoninsäure* (*γ*-Chinolincarbonsäure, S. 101 (Königs[3]), Skraup[4]), Königs und Lossow[5])).

Die Cinchoninsäure entsteht auch beim Erhitzen einer saure Cinchoninlösung mit Kaliumpermanganat, aufserdem bildet sich dabe

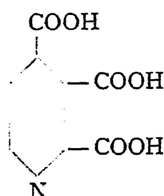
---

[1]) Jungfleisch und Léger, loc. cit.
[2]) Comstock und Königs, B. **19**, 2853; **20**, 2510; **25**, 1539; **28**, 1986.
[3]) Königs, B. **12**, 97.
[4]) Skraup, B. **12**, 230; A. **201**, 291.
[5]) Königs und Lossow, B. **32**, 717.

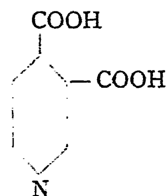
die *α-Carbocinchomeronsäure* und die *Cinchomeronsäure* (Caventou und Willm[1]), Hesse[2]), Dobbie und Ramsay[3])).

Bei der Oxydation des Cinchonins mit verdünnter Salpetersäure konnte Weidel[4]) ebenfalls die *Cinchoninsäure,* die *α-Carbocinchomeronsäure* und die *Cinchomeronsäure* isolieren; aufserdem fand er dabei die *Chinolinsäure.* Neben diesen Säuren gelangte er zu einer Base von der Formel $C_{16}H_{18}N_2O_5$ und zu einem *Nitrodioxychinolin* $C_9H_4N(NO_2)(OH)_2$.

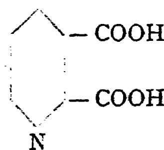
Die Konstitution der α-Carbocinchomeronsäure, der Cinchomeronsäure und der Chinolinsäure haben wir schon (auf den Seiten 65 und 60) erörtert:



α-Carbocinchomeronsäure.

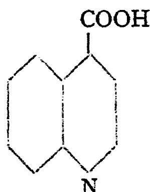


Cinchomeronsäure.

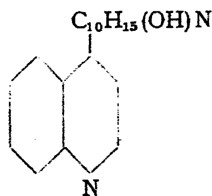


Chinolinsäure.

Diese drei Säuren entstehen nun bei der weiteren Oxydation der Cinchoninsäure; die Letztere bildet stets das normale Einwirkungsprodukt aller starken Oxydationsmittel auf das Cinchonin. Daraus folgt, dafs das Cinchonin ein Chinolinderivat ist, das in der γ-Stellung eine Seitenkette besitzt, welche bei der Oxydation in eine Carboxylgruppe übergeht. Diese Seitenkette enthält das Hydroxyl des Cinchonins; dieses kann nicht an dem Chinolinkern sitzen, da es sich sonst auch in dem Oxydationsprodukt noch befinden müfste und eine Oxycinchoninsäure statt der Cinchoninsäure entstehen würde. So gelangen wir zu folgenden Formelbildern:



Cinchoninsäure.



Cinchonin.

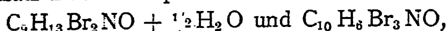
---

1) Caventou und Willm, Bl. (2) **12**, 214.
2) Hesse, A. **176**, 232.
3) Dobbie und Ramsay, Soc. **35**, 189.
4) Weidel, A. **173**, 76.

5. Wir sahen oben, dafs bei der Oxydation des Cinchonins mitte Chromsäure nur eine Menge Cinchoninsäure entsteht, die etwa d Hälfte des Gewichts vom Alkaloïd entspricht. Der Rest des Reaktion produkts stellt eine syrupöse Masse vor, die zur Krystallisation keinerl Neigung zeigt. Offenbar enthält diese die Oxydationsprodukte d Gruppe $C_{10}H_{15}(OH)N$. Man hat sich nun vielfach bemüht, aus dies syrupösen Masse gut charakterisierte Verbindungen zu ziehen, um eine Anhaltspunkt über die Atomgruppierung dieser Gruppe, die man auc die „zweite Hälfte“ des Cinchonins genannt hat, zu gewinnen.

Weidel und Hazura[1]) destillierten 580 g dieses Syrups über Zin staub und erhielten dabei ein Gemisch von Flüssigkeiten, in dem s 30 g Chinolin, 35 g β-Aethylpyridin, 1 g Pyridin und Spuren von Pyrr nachweisen konnten.

Comstock und Königs[2]) isolierten aus dem syrupösen Gemeng durch Bromzusatz zwei Bromprodukte von den Formeln



$$C_9H_{13}Br_2NO + \frac{1}{2}H_2O \text{ und } C_{10}H_8Br_3NO,$$

von denen das letztere wahrscheinlich ein *Tribromoxylepidin* ist.

Skraup[3]) gelang es in einer ausgedehnten Versuchsreihe, die d Chemie der Chinaalkaloïde sehr gefördert hat, aus dieser „zweite Hälfte“ aufser dem *Kynurin* C_9H_7NO (γ-Oxychinolin, S. 85) noc folgende drei Verbindungen aufzufinden:

1. Das *Cincholoipon,* eine Base von der Formel $C_9H_{17}NO_2$.
2. Die *Cincholoiponsäure,* eine zweibasische Säure $C_8H_{13}NO_4$.
3. Die *Loiponsäure,* eine zweibasische Säure $C_7H_{11}NO_4$.

Von diesen Verbindungen können aber nur die beiden letztere als Oxydationsprodukte der zweiten Hälfte des Cinchonins angesehe werden. Man hat nämlich gefunden, dafs einerseits das Kynurin ei Zersetzungsprodukt der Cinchoninsäure ist, von der eine geringe Meng leicht der syrupösen Verbindung beigemengt bleibt, und dafs andere seits die Bildung des Cincholoipons durch die Anwesenheit von weni Cinchotin (Hydrocinchonin) herrührt, das im käuflichen Cinchonin en halten ist; reines Cinchonin liefert kein Cincholoipon bei der Oxydatio

Schliefslich gewann Königs[4]) aus dem syrupösen Gemenge ein Verbindung, deren Zusammensetzung $C_9H_{15}NO_2$ ist und die *Merochine* genannt wurde.

---

[1]) Weidel und Hazura, M. **3**, 770; B. **16**, 84.
[2]) Comstock und Königs, B. **17**, 1984.
[3]) Skraup, M. **7**, 517; **9**, 783; **10**, 39, 220; **16**, 159; **17**, 365; B. **28**, 1
[4]) Königs, B. **27**, 900, 1501; **28**, 1986, 3143, 3148; **30**, 1326, B. 1332 Königs und Höppner, B. **31**, 2358.

Die *Cincholoiponsäure,* die *Loiponsäure* und das *Merochinen* bilden also die wahren Oxydationsprodukte des Atomkomplexes $C_{10}N_{16}NO$ vom Cinchonin; wir werden dieselben jetzt näher betrachten.

Die **Cincholoiponsäure** $C_8H_{13}NO_4$ scheidet sich aus wässeriger Lösung in Prismen ab, die ein Molekül Krystallwasser enthalten und bei 126—127° schmelzen; nach dem Trocknen schmilzt die wasserfreie Säure bei 225—226°. Sie ist rechtsdrehend: durch fünfstündiges Erhitzen mit Kali wird sie aber linksdrehend.

Sie vereinigt sich sowohl mit Säuren wie mit Basen; sie ist gleichzeitig eine sekundäre Base (Nitrosaminbildung, Acetyl- und Benzoylverbindung), wie eine zweibasische Säure: $NH = C_6H_{10} = (COOH)_2$.

Wahrscheinlich stehen die beiden Carboxyle in *Ortho*-Stellung zu einander, denn beim Erhitzen der Säure mit Resorcin und Chlorzink oder Schwefelsäure, tritt Fluoresceïnbildung ein.

Die Cincholoiponsäure ist eine gesättigte Verbindung von grofser Beständigkeit; weder Chromsäure noch Natriumamalgam wirken auf sie ein, und Brom und Jodwasserstoffsäure reagieren erst mit ihr bei sehr hoher Temperatur.

Beim Erhitzen der salzsauren Cincholoiponsäure mit verdünnter Schwefelsäure auf 260—270° erhält man *γ-Picolin* und zwei isomere Säuren von der Formel $C_7H_{13}NO_2$ (Pipecolin-Monocarbonsäure?)

Danach erscheint die Cincholoiponsäure als eine γ-Pipecolin-Dicarbonsäure.

Durch Kaliumpermanganateinwirkung in alkalischer Lösung geht die Cincholoiponsäure in ihr niederes Homologe, in die Loiponsäure über:

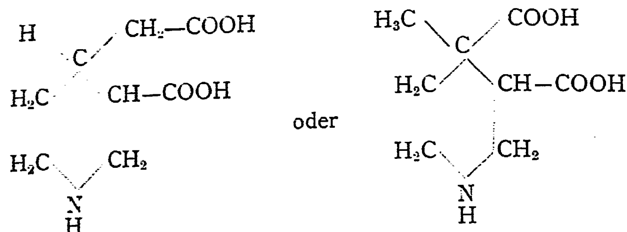


$$C_8H_{13}NO_4 + 3\,O = C_7H_{11}NO_4 + CO_2 + H_2O$$

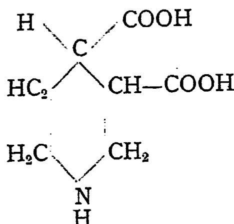
Cincholoiponsäure. Loiponsäure.

Die **Loiponsäure** $C_7H_{11}NO_4$ krystallisiert aus Wasser in Prismen, die unter Zersetzung bei 259—260° schmelzen; sie ist zweibasisch und enthält eine NH-Gruppe (Acetylverbindung). Ihrer Zusammensetzung und ihren Eigenschaften nach erscheint die Loiponsäure als eine Pyridindicarbonsäure und diese Ansicht ist durch die Versuche von Königs zur Gewifsheit geworden, denn die Loiponsäure ist mit der Hexahydrocinchomeronsäure (S. 62) stereoisomer; beide Säure lassen sich durch Kalieinwirkung leicht in ein und dieselbe Verbindung umwandeln. Diese neue Säure krystallisiert aus Wasser, in dem sie in der Kälte ziemlich schwer löslich ist, und schmilzt bei 275°.

Danach stellen sich für die Cincholoiponsäure und die Loiponsäure folgende Formeln dar:



Cincholoiponsäure.



Loiponsäure.

(Hexahydrocinchomeronsäure.)

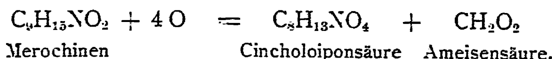
Das **Merochinen** $C_9H_{15}NO_2$ krystallisiert aus Methylalkohol : Nadeln vom Schmelzpunkt 222°; es ist rechtsdrehend; gegen Lakmı reagiert es neutral. Es ist eine sekundäre Base; die eine Nitrosami und eine Acetylverbindung giebt. Gleichzeitig ist es aber auch eir ausgesprochene Säure; es besitzt eine Carboxylgruppe, denn beim E wärmen mit Alkohol und Salzsäure entstehen Ester, und durch Ei wirkung von Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure wird die Carbox gruppe als solche abgespalten.

Bei der Destillation mit Zinkstaub bildet sich eine Pyridinbas wahrscheinlich *β-Lutidin.*

Bei der Behandlung des Merochinens mit Salzsäure auf 250° ohı oder mit Zusatz von Sublimat erhielt Königs eine Base von der Form $C_8H_{11}N$, die er als identisch mit dem *β-Collidin* (γ-Methyl-β-Aethylpyridi S. 42) ansieht; durch Oxydation entsteht daraus die *Homonikotinsäu* (γ-Methyl-β-Pyridincarbonsäure) und die *Cinchomeronsäure.*

Aus der Zusammensetzung und aus diesen verschiedenen Rea tionen des Merochinens folgt, dafs dieses ein Derivat eines reduziert Pyridinringes ist; das in der γ-Stellung eine Methylgruppe besitzt uı in der β-Stellung eine Kette von zwei Kohlenstoffatomen hat; aufserde enthält es noch eine Carboxylgruppe.

Durch Oxydation des Merochinens mit Kaliumpermanganat entsteht die Cincholoiponsäure und Ameisensäure:

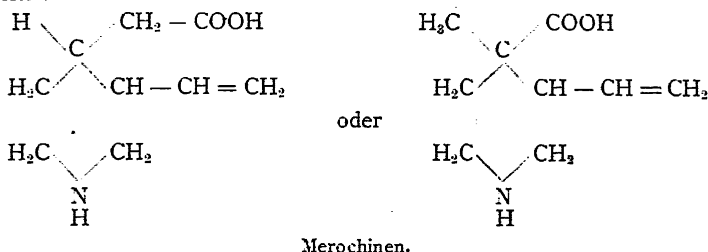


$$C_9H_{15}NO_2 + 4\,O = C_8H_{13}NO_4 + CH_2O_2$$

Merochinen — Cincholoiponsäure — Ameisensäure.

Diese Reaktion erinnert an die Umwandlung des Cinchonins in Cinchotenin (S. 305), wobei eine $CH = CH_2$-Gruppe in Ameisensäure und in eine Carboxylgruppe übergeführt wird.

Alle diese Thatsachen führen in übereinstimmender Weise zur Formel des Merochinens:



Merochinen.

So sind in gut begründeter Weise die Formeln für die Cincholoiponsäure, Loiponsäure und für das Merochinen entwickelt. Was an diesen Formeln nun vor allem auffallend erscheint, ist das Vorhandensein einer sekundären NH-Gruppe, während das Cinchonin selber eine bitertiäre Base ist. Man kann hierbei auch nicht etwa an die Umwandlung des Tropins in Tropigenin denken und durch die Abspaltung eines mit dem Stickstoff verbundenen Alkyls erklären wollen, denn das Cinchonin enthält keine derartige Gruppe. Wir werden weiter unten dafür eine von Miller und Rohde vorgeschlagene Erklärung finden.

In folgendem können wir also die Thatsachen, die sich für die Konstitution des Cinchonins aus dem Studium seiner Oxydationsprodukte ergeben, zusammenfassen:

Das Molekül des Cinchonins enthält einen Chinolin- und einen Pyridinring. Diese beiden Ringe sind durch eine Kette von zwei oder drei Kohlenstoffatomen verbunden, die einerseits an dem γ-Kohlenstoffatom des Chinolins, andererseits an dem γ-Kohlenstoff des Piperidins hängt. Bei der Oxydation nun bilden sich durch den Bruch dieser Kette die beiden Carboxyle, von denen sich das eine in der Cinchoninsäure und das andere im Merochinen wiederfindet. In dieser Kette mufs auch das alkoholische Hydroxyl des Cinchonins enthalten sein, da dieses weder in dem einen noch in dem anderen der Oxydationsprodukte zum Ausdruck kommt.

Quaternäre Verbindungen des Cinchonins. — Das Cinchon[i]
kann als bitertiäre Base mit *zwei* Molekülen eines Alkylhalogens Add[i]
tionsprodukte bilden: läfst man aber das Alkylhalogen bei gewöhnliche[r]
Temperatur einwirken, so bilden sich Monoalkylate, während d[ie]
Dialkylverbindungen erst beim Erhitzen auf 150° entstehen. Die[se]
quaternären Verbindungen sind besonders von Stahlschmidt [1]) und Cla[us]
und seinen Schülern [2]) untersucht worden.

Es ist von vornherein anzunehmen, dafs die Monoalkylderivate i[n]
zwei isomeren Formen auftreten können, je nachdem ob die Alky[l]
gruppe an das eine oder an das andere der beiden Stickstoffatom[e]
getreten ist. Skraup und Konek von Norwall [3]) gelangten in der Th[at]
zu dem Nachweis dieser beiden isomeren Monoaethylprodukte.

Bringt man nämlich das Cinchonin direkt mit Jodaethyl zusamme[n],
so entsteht eine andere Alkylverbindung, als wenn man das monojo[d]
wasserstoffsaure Salz des Alkaloïds mit Jodaethyl im Überschufs erhitz[t].
Dadurch ist das Jodaethyl gezwungen, an das schwächer basisch[e]
Stickstoffatom zu treten, da das stärker basische offenbar schon durc[h]
die Jodwasserstoffsäure gesättigt ist; so entsteht ein Salz:



$$C_{19}H_{22}N_2O \, . \, HJ \, . \, C_2H_5J,$$

das mit Ammoniak versetzt, ein Jodaethylat (gelbe Krystalle vo[m]
Schmelzpunkt 184°) bildet, welches verschieden ist von dem von Cla[us]
direkt erhaltenen, das farblos ist und bei 259—260° schmilzt.

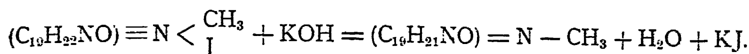
Das erstere, das *Cinchoninisojodaethylat* enthält seine Alkylgrupp[e]
an dem schwächer basischen Chinolinkern, das letztere an dem Piperidi[n]
ring. Das Isojodaethylat giebt auch bei der Oxydation mit Kaliumpe[r]
manganat das Isojodaethylat der Cinchoninsäure (Skraup [4]).

Aus diesem ganzen Verhalten, folgt, dafs der Stickstoff des Chin[o]
linringes weniger basisch ist, wie der andere und dafs in den Salze[n]
des Cinchonins mit einem Molekül Säure es der Stickstoff der „zweite[n]
Hälfte" ist, welcher die Säure bindet.

Die durch die direkte Vereinigung erhaltenen Monoalkylate, b[ei]
denen die Alkylgruppe also am Piperidinkern haftet, werden durc[h]
Alkalien zersetzt (Claus und Müller [5])), es entstehen *Alkylcinchonin*[e],
die ebenso wie das Cinchonin zweisäurige und bitertiäre Basen sin[d],
z. B.:

---

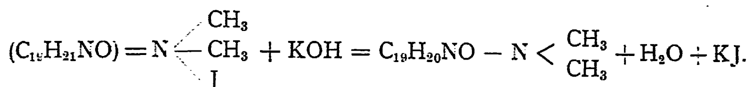
[1]) Stahlschmidt, A. **90**, 218.
[2]) Claus und Kemperdick, B. **13**, 2286. — Claus und Müller, B. **13**, 229[0]
— Claus und Treupel, B. **13**, 2294.
[3]) Skraup und Konek von Norwall, B. **26**, 1968; M. **15**, 37.
[4]) Skraup, M. **15**, 433.
[5]) Claus und Müller, B. **13**, 2290.



$$(C_{19}H_{22}NO) \equiv N < {CH_3 \atop J} + KOH = (C_{19}H_{21}NO) = N - CH_3 + H_2O + KJ.$$

Monojodmethylat des Cinchonins. — Methylcinchonin.

Das *Methylcinchonin* krystallisiert aus Äther oder aus Aceton in Tafeln vom Schmelzpunkt 74—75°. Auf diese Verbindung wandten Freund und Rosenstein[1]) das Hofmann'sche Abbauverfahren an; sie stellten zuerst das Monojodmethylat davon dar und erhitzten dieses mit Ätzkali, wobei eine ölige Base von der Zusammensetzung eines *Dimethylcinchonins* entstand:



$$(C_{19}H_{21}NO) = N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ J \end{matrix} + KOH = C_{19}H_{20}NO - N < {CH_3 \atop CH_3} + H_2O + KJ.$$

Monojodmethylat des Methylcinchonins. — Dimethylcinchonin.

Dieses kann nun wiederum ein Molekül Jodmethyl binden und wenn man diese quaternäre Base dann mit Alkali behandelt, so tritt eine Spaltung des Moleküls ein in Trimethylamin und in einen Körper von schwach basischen Eigenschaften, der nur noch ein Atom Stickstoff enthält und den man sonst aber noch nicht weiter untersucht hat.

Freund und Rosenstein haben durch besondere Oxydationsversuche noch festgestellt, dafs die drei Methyle zu dem Stickstoffatom der zweiten Hälfte getreten sind, denn sie haben dabei stets nur die Cinchoninsäure erhalten.

Dieses Verhalten beweist, dafs am Stickstoffatom der zweiten Hälfte des Cinchonins *keine* Methylgruppe haftet, da, wie wir gesehen haben, die Bildung von Trimethylamin erst dann stattfindet, nachdem drei Methylgruppen nacheinander zugeführt sind.

Cinchotoxin. — Miller und Rohde[2]) machten 1894 die Beobachtung, dafs das Methylcinchonin mit Phenylhydrazin ein Hydrazon bildet, während das Cinchonin selber diese Reaktlon nicht giebt. Man mufs daher annehmen, dafs mit der Umwandlung des Cinchoninjodmethylats in Methylcinchonin gleichzeitig eine Atomverschiebung im molekularen Bau des Cinchonins stattfindet.

Miller und Rhode beschäftigten sich daher weiter mit dem Studium der Einwirkung des Phenylhydrazins auf Cinchonin und fanden, dafs bei längerem Erhitzen des Gemisches dieser beiden Substanzen in schwach essigsaurer Lösung sich schliefslich auch ein Hydrazon bildet.

---

[1]) Freund und Rosenstein, B. **25**, 880; A. **277**, 277.
[2]) von Miller und Rohde, B. **27**, 1187, 1279; **28**, 1056.

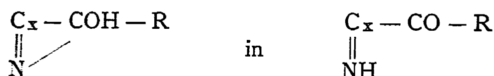
Es mufste daher unter der Einwirkung der Essigsäure eine Umlage
des Cinchonins stattgefunden haben. Der Versuch wurde nun ohne Zu
von Phenylhydrazin wiederholt und ergab in der That eine neue
Cinchonin isomere Base, die wegen ihrer äufserst giftigen phys
gischen Eigenschaften *Cinchotoxin* genannt wurde. Das Cinchot
krystallisiert aus Äther; es schmilzt bei 58—59° und löst sich in
gewöhnlichen organischen Solventien leicht, mit Ausnahme von Ligr
in Wasser ist es nur schwer löslich. Es ist eine starke Base,
Ammoniak aus seinen Salzen vertreibt und Kohlensäure anzieht.
Cinchotoxin ist dem Cinchonicin sehr ähnlich (S. 302); möglicherw
sind diese beiden Verbindungen sogar identisch.

Das Cinchotoxin enthält das eine Stickstoffatom als tertiäres,
zweite als sekundäres (Nitrosaminbildung); bei der Behandlung
Jodmethyl addiert das Cinchotoxin ein Molekül und bildet das Jodhy
des Methylcinchonins von Claus und Müller (S. 313).

Daraus folgt, dafs dieses Letztere, wie es auch schon aus sei
Verhalten gegen Phenylhydrazin zu folgern war, sich nicht vom
chonin ableitet, sondern ein Methylcinchotoxin ist.

Das Cinchotoxin giebt ein Hydrazon und ein Oxim. Ist es
ein Aldehyd oder ein Keton? Wir müssen uns für die zweite M
lichkeit entscheiden, denn das Methylcinchotoxin läfst sich nicht du
Silberoxyd zu einer Säure oxydieren und sein Oxim kann man n
durch Wasserentziehung in ein Nitril überführen.

Der Übergang des Cinchonins (tertiäre Base mit einer alk
lischen Gruppe) in Cinchotoxin (sekundäre Base mit einer Ketongrup
läfst sich nur durch folgende atomare Umwandlungen erklären:

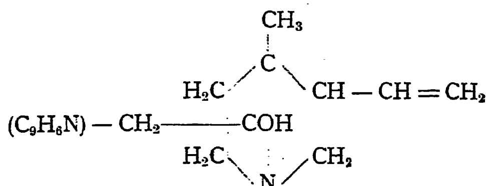


Dieses Resultat wurde für die Konstitution des Cinchonins
gröfster Wichtigkeit. Es zeigt in der That, dafs das Kohlenstoffat
an dem das Hydroxyl gebunden ist, auch direkt mit dem Stickst
atom der „zweiten Hälfte" zusammenhängt.

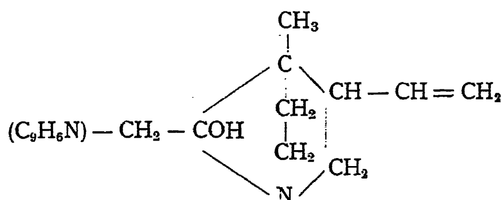
Nun haben wir schon gezeigt, dafs dieses Hydroxyl in einer Seit
kette befindlich ist, die am γ-Kohlenstoffatom des Piperidinringes haf
man mufs daher in der zweiten Hälfte des Cinchoninmoleküls folger
Atomgruppierung annehmen:



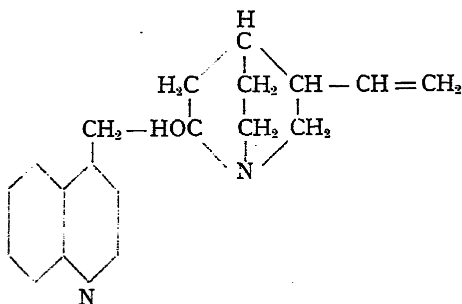
Nach dieser Anschauung, wie auch aus den durch Oxydation des Cinchonins (S. 305) gewonnenen Resultaten schlagen von Miller und Rohde für das Cinchonin folgende Konstitutionsformel vor:



die man auch formulieren kann:

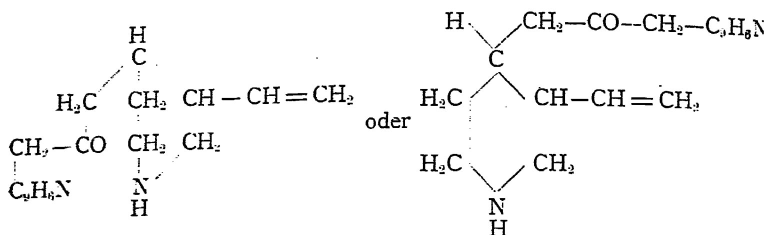


Aus Gründen, die wir weiter unten besprechen werden, glauben wir aber folgende Formel (die auch von Miller und Rohde in Erwägung gezogen wurde) vorziehen zu sollen.



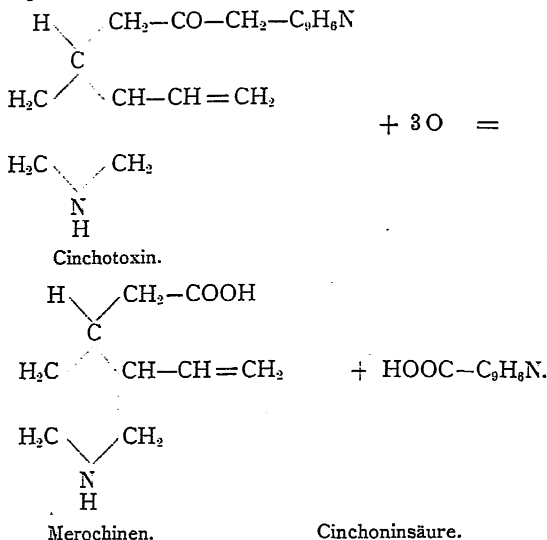
Cinchonin.

Das Cinchotoxin hat dann folgende Konstitution:



Cinchotoxin.

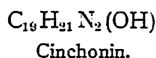
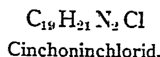
Diese Formeln erklären in befriedigender Weise die Thatsache, dafs das tertiäre Cinchonin bei der Oxydation Verbindungen giebt, die sekundären Basencharakter haben, wie das Merochinen, die Cincholoiponsäure und die Loiponsäure. Man kann also die Einwirkung der Chromsäure auf Cinchonin so annehmen, dafs sich erst vorgängig Cinchotoxin bildet, welches sich dann weiterhin in Cinchoninsäure und Merochinen spaltet:



Cinchen. — Königs und seine Schüler[1]) beschäftigen sich schon seit dem Jahre 1880 in einer grossen Reihe von Arbeiten mit der Konstitutionserforschung der zweiten Hälfte des Cinchonins.

[1]) Comstock und Königs, B. **13**, 286; **14**, 103, 1854; **17**, 1984; **18**, 1219, 2379; **19**, 2853; **20**, 2510, 2674; **25**, 1539; — Königs und Nef, B. **20**, 622. — Königs und Heymann, B. **21**, 1424. — Königs, B. **23**, 2669, 3144; **26**, 713 **27**, 900; **28**, 3143; Königs und Höppner, B. **31**, 2355.

Als Ausgangsverbindung wählten sie das *Cinchoninchlorid* $C_{19}H_{21}ClN_2$, las bei der Einwirkung eines Gemisches von Phosphorpentachlorid und ?hosphoroxychlorid auf salzsaures Cinchonin entsteht, welche Verbindung ın Stelle der Hydroxylgruppe des Cinchonins ein Chloratom besitzt.

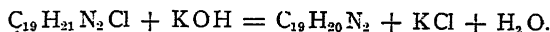
$C_{19}H_{21}N_2(OH)$ — $C_{19}H_{21}N_2Cl$

Cinchonin. — Cinchoninchlorid.

Diese Verbindung ist rechtsdrehend und krystallisiert in Prismen rom Schmelzpunkt 72°.

Bei der Reduktion mit Eisen und verdünnter Schwefelsäure erhielt Königs ein *Desoxycinchonin* $C_{19}H_{22}N_2$ vom Schmelzpunkt 90—92°; rechtsırehend.

Bei der Behandlung mit alkoholischem Kali verliert das Cinchoninhlorid ein Molekül Salzsäure nach der Gleichung:



$$C_{19}H_{21}N_2Cl + KOH = C_{19}H_{20}N_2 + KCl + H_2O.$$

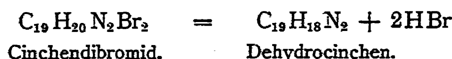
Der Körper $C_{19}H_{20}N_2$, der so aus dem Cinchonin durch Austritt ines Moleküls Wasser entsteht, wurde von Königs *Cinchen* genannt. ɛs krystallisiert aus Äther oder aus Ligroin in Blättchen, deren Schmelzıunkt bei 123—125° liegt.

Das Cinchen ist rechtsdrehend; demnach hängt die optische ktivität des Cinchonins nicht allein von der Asymmetrie desjenigen Kohlenstoffatoms ab, das mit dem Hydroxyl verbunden ist, sondern es nüssen noch andere asymmetrische Kohlenstoffatome im Cinchoninnolekül vorhanden sein, was übrigens in unserer oben angegebenen Cinchoninformel auch zum Ausdruck kommt.

Das Cinchen ist wie das Cinchonin eine bitertiäre Base; bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht die Cinchoninsäure.

Das Cinchen ist eine ungesättigte Verbindung. Man sollte anehmen, dafs es zwei doppelte Bindungen hat, da das Cinchonin schon ine besitzt; indessen addiert es nur ein Molekül Bromwasserstoffsäure der zwei Atome Brom.

Das Cinchendibromid giebt bei der Behandlung mit alkoholischem Kali zwei Moleküle Bromwasserstoffsäure ab und verwandelt sich in as *Dehydrocinchen*:

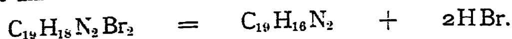


$$C_{19}H_{20}N_2Br_2 = C_{19}H_{18}N_2 + 2HBr$$

Cinchendibromid. — Dehydrocinchen.

Dieselbe Verbindung kann auch aus dem Dehydrocinchonin (S. 306) rhalten werden, wenn man dasselbe nach einander mit Phosphorpentaılorid und alkoholischem Kali behandelt.

Das Dehydrocinchen krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Nadeln mit anscheinend drei Molekülen Krystallwasser; Schmelzpunkt 60°; die wasserfreie Base bildet ein Harz. Bei der Einwirkung von Brom werden zwei Bromatome aufgenommen; das so erhaltene Dibromid geht beim Erhitzen mit alkoholischem Kali in *Tetradehydrocinchen* über:



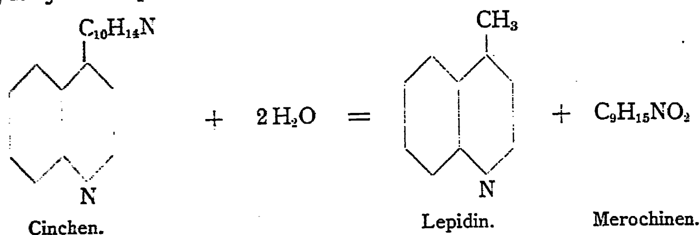
$$C_{19}H_{18}N_2Br_2 \quad = \quad C_{19}H_{16}N_2 \quad + \quad 2HBr.$$

Dehydrocinchendibromid. Tetradehydrocinchen.

Bei mehrstündigem Erhitzen des Cinchens mit 8—9 Teilen konzentrierter Schwefelsäure entsteht neben reichlicher Bildung von Cinchensulfosäuren das *Sulfocinchen* $C_{19}H_{20}N_2SO_3$; farblose Krystalle, die sich beim Erhitzen zinnoberrot färben; sie sind unlöslich in Wasser und Alkalien; löslich in Säuren.

Das Sulfocinchen wird bei der Oxydation mit Chromsäure in Cinchoninsäure und in eine Sulfosäure übergeführt; beim Erhitzen mit 25prozentiger Phosphorsäure im Rohr auf 170—180° wird es in Lepidin und in eine Sulfosäure gespalten. Aus diesen beiden letzteren Reaktionen folgt, dafs die Sulfogruppe nicht in dem Chinolinring steht, sondern vielmehr an einem Kohlenstoff der zweiten Hälfte des Cinchenmoleküls gebunden sein muss.

Das Cinchen selber wird beim Erhitzen mit Phosphorsäure durch Hydrolyse in *Lepidin* und *Merochinen* gespalten.



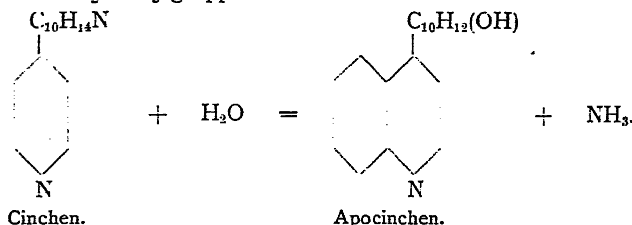
Cinchen. Lepidin. Merochinen.

Diese Zersetzung ist ganz analog derjenigen, welche das Cinchonin bei ähnlicher Einwirkung erfährt.

Apocinchen. — Wenn diese letztere Reaktion die bisherigen Resultate über die Konstitution des Cinchonins und über die Verknüpfungsweise der beiden Hälften des Cinchoninmoleküls nur zu bestätigen scheint, so hat dagegen das Studium der Einwirkung der Halogenwasserstoffsäuren auf das Cinchen Königs zu nicht weniger interessanten Beobachtungen geführt, die aber nur schwierig auf durchaus befriedigende Art mit dem Vorhergehenden zu vereinigen sind.

Erhitzt man das Cinchen mit Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure auf 180—190°, so verliert es eines seiner beiden Stickstoffatome als

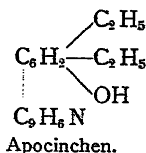
mmoniak und es entsteht ein sauerstoffhaltiger Körper, das *Apocinchen* ›n der Formel $C_{19}H_{19}NO$. Diese Verbindung krystallisiert aus Alkohol Nadeln vom Schmelzpunkt 209° und enthält ihren Sauerstoff als Hydro- ›lsauerstoff, denn Essigsäureanhydrid giebt ein Acetylderivat. Bei der ehandlung des Apocinchens mit Natriumnitrit und Essigsäure entsteht n *Nitroapocinchen* $C_{19}H_{18}(NO_2)ON$, das bei der Reduktion in *Amido-ɔocinchen* $C_{19}H_{18}(NH_2)ON$ übergeht. Aus diesem Amidoapocinchen ie auch aus dem Apocinchen selber bildet sich durch Chromsäure- nwirkung die Cinchoninsäure. Die Reaktion, welche also zur Bildung ›s Apocinchens führt, läfst den Chinolinring unverändert und wirkt ır auf den Stickstoff der zweiten Hälfte ein, welcher abgespalten und ırch eine Hydroxylgruppe ersetzt wird:



Cinchen. Apocinchen.

Das Apocinchen besitzt Phenolnatur. Es löst sich in Ätzalkalien ıd wird aus dieser Lösung durch Kohlensäure gefällt; mit Alkyl- ılogenen und Ätzkali erhitzt, entstehen Ester. Diese phenolartigen ;genschaften zeigen, dafs das Hydroxyl des Apocinchens in einem ›omatischen Ringe sitzt, und da wir bewiesen haben, dafs es nicht in ›m Benzolring des Chinolinteils enthalten ist, so muss man notwendiger- eise das Vorhandensein eines zweiten derartigen Ringes in der Atom- ›uppierung $C_{10}H_{12}OH$ annehmen.

Die Untersuchungen von Königs[1]) über die Apocinchenverbindungen ıben nun gezeigt, dafs dieser zweite Benzolring mit dem γ-Kohlenstoff- om des Chinolins zusammenhängt: sie haben es ausserdem höchst ahrscheinlich gemacht, dafs das Apocinchen zwei Seitenketten enthält, e Äthylgruppen sind, so dass es demnach ein *Chinolyl-Diaethylphenol*



Apocinchen.

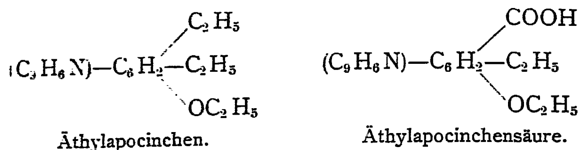
›rstellt.

---

[1]) Königs, J. pr. [2] **61**, 1.

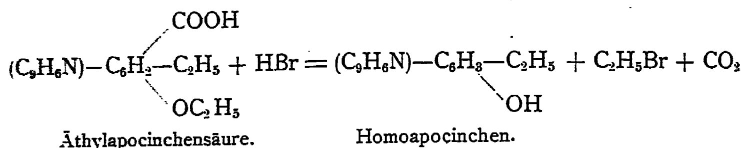
Als Ausgangspunkt dieser Arbeiten nahm Königs nicht das Apocinchen selbst, sondern seinen Äthylester, den man bei der Behandlung des Apocinchens mit Jodäthyl und Ätzkali, wie vorher schon wähnt, leicht erhält.

Das *Äthylapocinchen*, $C_{21}H_{23}NO$ krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 70—71°. Es ist eine schwache Base. Bei der Oxydation durch Salpetersäure oder Kaliumpermanganat geht es in eine einbasische Säure von der Formel $C_{20}H_{19}NO_3$, die *Äthylapocinchensäure* über (Nadeln vom Schmelzpunkt 163—164°); die Bildung dieser Säure ist also durch Ersatz einer der Äthylgruppen durch eine Carboxylgruppe zustande gekommen:



Äthylapocinchen. Äthylapocinchensäure.

Man kann nun das Carboxyl der Äthylapocinchensäure durch Erhitzen derselben mit Bromwasserstoffsäure auf 130° abspalten; aber es findet dann gleichzeitig Verseifung der Äthoxylgruppe statt und es entsteht so das niedrigere Homologe des Apocinchens, das *Homoapocinchen* (Königs):

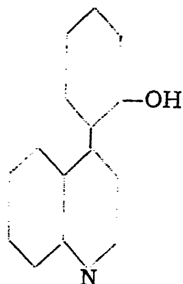


Äthylapocinchensäure. Homoapocinchen.

Das Homoapocinchen ist in seinen Eigenschaften dem Apocinchen ähnlich; man erhält es aus alkoholischer Lösung in Krystallen vom Schmelzpunkt 184—185°.

Um aus dem Homoapocinchen auch die letzte Äthylgruppe abzuspalten, esterifizierte Königs zuerst die Base und behandelte sie dann mit einem Oxydationsmittel (Bleisuperoxyd oder Braunstein und Schwefelsäure), wodurch sich die *Äthylhomoapocinchensäure* bildet (Schmelzpunkt 253 bis 254°): $(C_9H_6N)—C_6H_3<^{COOH}_{OC_2H_5}$, die beim Erhitzen ihres Silbersalzes auf 290° in *Chinolylphenetol* $(C_9H_6N)—C_6H_4OC_2H_5$ übergeht. Dieses Letztere bildet schliesslich bei der Verseifung mit Bromwasserstoffsäure *γ-Phenolchinolin*, $(C_9H_6N)—C_6H_4—OH$, Schmelzpunkt 208°.

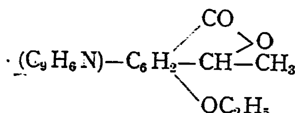
Eine Verbindung dieser Formel kann nun in drei isomeren Formen vorkommen, je nach der Stellung, welche das Hydroxyl in Bezug auf den Chinolinkern einnimmt. Wir sahen (S. 198), dafs diese drei Isomeren schon synthetisch erhalten wurden, und dafs sich hierbei die Orthoverbindung:



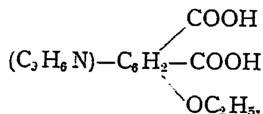
nit dem Zersetzungsprodukt des Apocinchens identisch gezeigt hat.

Es bleibt also in dem Apocinchen nur noch die Stellung der beiden Seitenketten zu bestimmen übrig. Folgende Beobachtung giebt in dieser Beziehung einen ersten Hinweis.

Bei der Oxydation der Äthylapocinchensäure mit Bleisuperoxyd nd Schwefelsäure entsteht ein Lacton:

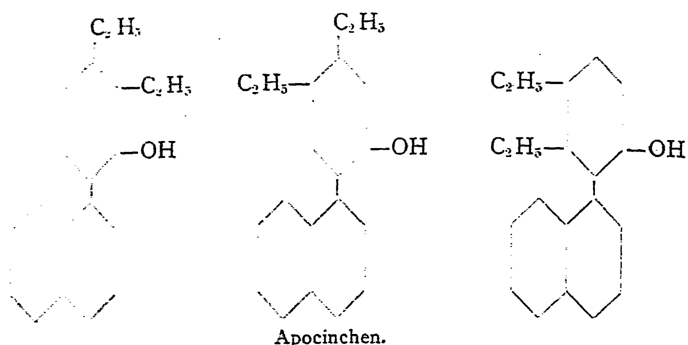


Dieses wird in alkalischer Lösung durch Bromeinwirkung in Tetrabromkohlenstoff und in eine zweibasische Säure vom Schmelzpunkt 30—240° gespalten, welche nichts anderes sein kann wie eine *Chinolylphenetoldicarbonsäure:*



Nun lässt sich diese Säure durch Acetylchlorid in ein Anhydrid überführen, welches mit Resorcin erhitzt ein Fluoresceïn bildet; also müssen die beiden Carboxyle in Orthostellung stehen und folglich auch die beiden Äthylgruppen im Apocinchen.

Es bleibt für das Apocinchen demnach nur noch die Wahl zwischen folgenden drei Formeln:

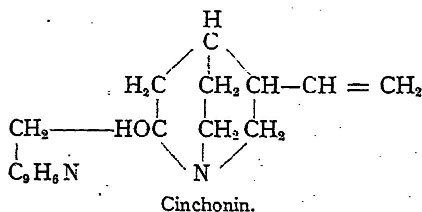


Apocinchen.

Die Frage ist nun weiter, ob in dem Molekül des Cinchonins die Atomgruppierung des Apocinchens schon vorgebildet ist, und das Alkaloïd selber ein Derivat des γ-Phenylchinolins vorstellt. In diesem Falle muss man annehmen, dass der in der zweiten Hälfte des Cinchonins aufgefundene Piperidinring mit dem Phenylrest verknüpft ist, etwa in der Art eines Chinolin- oder Isochinolinringes oder dergl. Dies ist aber schwer mit den Resultaten der Untersuchungen von Miller und Rohde zu vereinigen.

Wäre es nicht einfacher, anzunehmen, dass der Benzolring des Apocinchens weder im Cinchonin noch im Cinchen vorgebildet ist, sondern daſs er erst bei der Einwirkung der Halogenwasserstoffsäuren auf diese letztere Verbindung entsteht? Er würde sich demnach erst durch eine Art intramolekularer Kondensation aus den Resten des durch den Stickstoffaustritt aufgespaltenen Piperidinringes bilden. Diese Vorgänge lassen sich allerdings nur schwer mit der von Miller aufgestellten Konstitutionsformel für das Cinchonin in Einklang bringen; aber sie werden im Gegenteil leicht verständlich, wenn man die von uns aufgestellte Formel für das Cinchonin zum Ausgangspunkt wählt (S. 315), welcher Ansicht sich auch Königs[1]) in neuester Zeit angeschlossen hat.

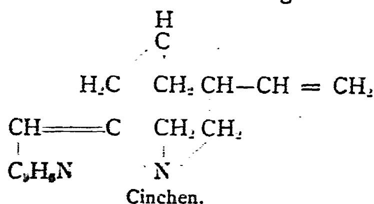
Diese Cinchoninformel war:



Cinchonin.

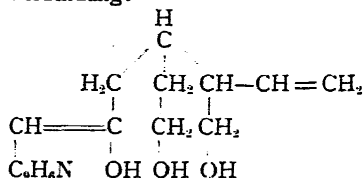
[1]) Königs, J. pr. (2) **61**, 1.

und davon leitet dann sich für das Cinchen folgendes Schema ab:

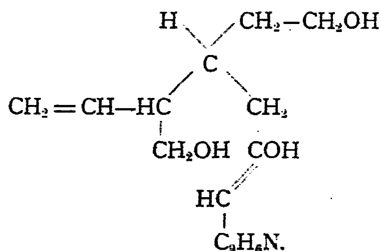


Cinchen.

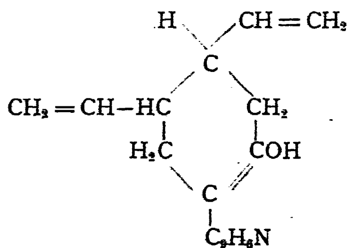
Der Übergang des Cinchens in das Apocinchen liefse sich nun so erklären, dafs bei dieser Reaktion durch Zutritt dreier Moleküle Wasser der Stickstoff als Ammoniak abgespalten wird, und die drei hierdurch frei werdenden Hydroxylgruppen die drei Kohlenstoffvalenzen absättigen, welche vorher am Stickstoff gebunden waren. So entstünde in erster Reaktionsphase die Verbindung:



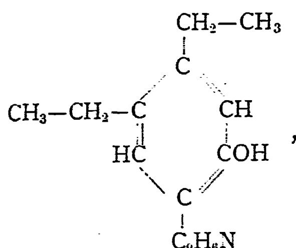
die sich auch folgendermafsen schreiben läfst:



Diese Verbindung ist unbeständig und geht durch Austritt zweier Moleküle Wasser über in:



Nun verwandelt sich diese Cyclohexenverbindung durch Wanderung von vier Atomen Wasserstoff in eine echte Benzolverbindung wie wir ja auch schon früher (S. 255) die Tendenz partiell hydrierter hexacyclischer Gebilde, in echte aromatische Verbindungen überzugehen, beobachtet haben. So gelangt man zu folgender Formel für das Apocinchen:



Apocinchen.

welche auch einer der von Königs vorgeschlagenen Formel (S. 322) entspricht.

2. Chinchonidin.

Das Cinchonidin $C_{19}H_{22}N_2O$ wurde 1848 von Winckler[1]) entdeckt; anfänglich verwechselte man es mit dem Chinidin. Pasteur[2]) wies dann als erster auf den Unterschied der beiden Alkaloïde hin, gab dem Cinchonidin seinen Namen und zeigte seine Isomerie mit dem Cinchonin.

Das Cinchonidin begleitet das Chinin in allen Chinarinden, und sammelt sich bei der Darstellung der Alkaloïde besonders in dem Chinidin an.

Es krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 207°, die in Wasser sehr wenig löslich sind. Seine Lösungen sind linksdrehend. Als Fiebermittel erreicht es fast die Wirkung des Chinins, aber es ist giftiger. Mit Chlorwasser und Ammoniak giebt es keine Färbung und seine Salzlösungen fluorescieren nicht. Es ist eine zweisäurige und bitertiäre Base, und enthält ein Hydroxyl (Monoacetylverbindung) (Hesse[3])).

Das Cinchonidin ist dem Cinchonin stereoisomer. Königs und Husmann[4]) gelang es, das Cinchonin durch längeres Kochen mit einer

---

[1]) Winckler, *Repertorium der Pharmacie*, **85**, 392; **98**, 384; **99**, 1.
[2]) Pasteur, *Journal de pharmacie*, (3), **23**, 123.
[3]) Hesse, A. **205**, 196.
[4]) Königs und Husmann, B. **29**, 2185.

alkalischen, amylalkoholischen Lösung teilweise in Cinchonidin umzulagern. Die einfache Beziehung, welche zwischen diesen beiden Alkaloïden besteht, zeigt sich übrigens auch in der Gleichartigkeit ihrer Reaktionen und durch die Identität ihrer Umwandlungs- resp. Abbauprodukte.

Das Cinchonidin wandelt sich beim Erhitzen mit Glycerin auf 200°, oder mit verdünnter Schwefelsäure auf 130° in dasselbe *Cinchonicin* um, in das das Cinchonin unter ähnlichen Bedingungen übergeht (Pasteur). Andere Isomere (*β-Cinchonidin, γ-Cinchonidin, Homocinchonidin, Apocinchonidin, Isocinchonidin* etc.) entstehen durch Einwirkung von Mineralsäuren oder von Alkali (Hesse[1]), Skraup[2]), Neumann[3])).

Das Cinchonidin enthält eine Äthylenbindung; es addiert ein Molekül Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure. Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol entsteht eine Tetrahydroverbindung, eine sekundäre Base (Konek von Norwall[4])).

Bei der Kalischmelze entsteht Chinolin (Leers[5])). Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung bildet sich neben Ameisensäure das dem Cinchotenin isomere *Cinchotenidin,* $C_{18}H_{20}N_2O_3$ (Prismen mit drei Molekülen Krystallwasser, Schmelzpunkt 256°, in Alkalien und in Säuren löslich, linksdrehend). (Skraup und Vortmann[6]), Schniderschitsch[7])).

Durch eine stärkere Oxydation (Salpetersäure oder Chromsäure) liefert das Cinchonidin dieselben Reaktionsprodukte wie das Cinchonin, also Cinchoninsäure und Cincholoiponsäure (Skraup[8]), Skraup und Würstl[9])). Bei der Behandlung des Cinchonidins mit Phosphorpentachlorid erhielten Königs und Comstock[10]) ein *Cinchonidinchlorid,* $C_{19}H_{21}N_2Cl$ (Schmelzpunkt 108—109°), isomer mit dem des Cinchonins; durch alkoholisches Kali entsteht aus beiden Verbindungen dasselbe Cinchen.

Bei der Reduktion mit Eisen und verdünnter Schwefelsäure verwandelt sich das Cinchonidinchlorid in *Desoxycinchonidin,* $C_{19}H_{22}N_2$ (Schmelzpunkt 61°, linksdrehend), vom *Desoxycinchonin* verschieden

---

1) Hesse, A. **205**, 196; **243**, 131; **258**, 133; **276**, 125.
2) Skraup, B. **25**, 2909.
3) Neumann, M. **13**, 651.
4) Konek von Norwall, B. **29**, 801.
5) Leers, A. **82**, 147.
6) Skraup und Vortmann, A. **197**, 226.
7) Schniderschitsch, M. **10**, 51.
8) Skraup, A. **201**, 300.
9) Skraup und Würstl, M. **10**, 220.
10) Königs und Comstock, B. **17**, 1984.

(Königs[1]). Das *Methyldesoxycinchonin* und *Methyldesoxycinchonidin* sind indes identisch (Königs[2]).

Diese Beobachtungen zeigen, dafs als einzige Ursache, welche die Verschiedenheit des Cinchonins vom Cinchonidin bedingt, die Asymmetrie desjenigen Kohlenstoffatoms aufzufassen ist, an dem die Hydroxylgruppe steht. Aufserdem folgt daraus weiter, dafs die beiden Alkaloïde tertiäre Alkohole sind mit der Atomgruppe $\equiv$ C—OH (und nicht = CHOH), da ihre Isomerie auch nach dem Ersatz des Hydroxyls durch Wasserstoff fortbesteht, während doch sonst, wenn schon ein Wasserstoffatom an demselben Kohlenstoff gestanden hätte, dadurch die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms aufgehoben wäre.

3. Cinchotin.

Das Cinchotin oder *Hydrocinchonin* $C_{19}H_{24}N_2O$, wurde 1869 von Caventou und Willm[3]) isoliert. Es findet sich im Rohcinchonin, aber nur in kleinerer Menge; die ergiebigste Ausbeute liefert das aus den Rinden von *Remijia purdieana* stammende Cinchonin (Hesse[4])). Man gewinnt das Cinchotin, indem man das Rohcinchonin in der Kälte mit Kaliumpermanganat behandelt; hierbei wird das Cinchonin zerstört, während das Cinchotin nur sehr langsam angegriffen wird.

Das *Pseudocinchonin* von Hesse[5]) ist neuerdings von v. Arlt[6]) als Cinchotin erkannt.

Das Cinchotin krystallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 286°; es ist rechtsdrehend und bitertiär. Zum Unterschied vom Cinchonin ist es eine gesättigte Verbindung; seine Salze bilden keine Additionsprodukte mit Salzsäure und Jodwasserstoffsäure (Skraup[7]), Hesse[8])).

Durch Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure bildet sich aus dem Cinchotin *Cinchotinsulfosäure* $C_{19}H_{23}N_2O \cdot SO_3H$, Nadeln, die je nach der Schnelligkeit des Erwärmens einen variablen Schmelzpunkt von 220—245° zeigen (Skraup[9]), Hesse[4]). Essigsäureanhydrid bildet eine Acetylverbindung (Hesse[4]). Mit Chromsäuregemisch oxydiert, entsteht die *Cinchoninsäure* und das *Cincholoipon* $C_8H_{17}NO_2$ (Skraup[10])).

---

1) Königs, B. **29**, 372.
2) Königs, B. **31**, 2355.
3) Caventou und Willm, A. Suppl. **7**, 247.
4) Hesse, A. **300**, 42.
5) Hesse, A. **276**, 106.
6) v. Arlt, M, **20**, 425.
7) Skraup, B. **28**, 12.
8) Hesse, B. **28**, 1298.
9) Skraup, A. **300**, 357; M. **18**, 414.
10) Skraup, M. **9**, 783; **10**, 39, 220.

Phosphorpentachlorid bildet aus dem Cinchotin ein Chlorid $C_{19}H_{23}ClN_2$ (Schmelzpunkt 55—57°), das durch alkoholisches Kali in *Dihydrocinchen* $C_{19}H_{22}N_2$ verwandelt wird. (Krystalle; Schmelzpunkt 145°). Letzteres ist vom Desoxycinchonin (S. 317) verschieden; durch Phosphorsäure wird es in Lepidin und Cincholoipon gespalten (Königs [1]).

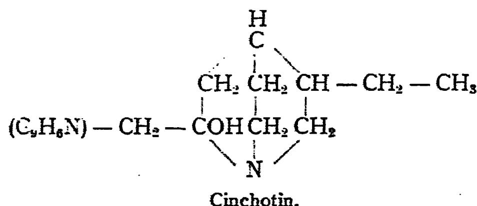
Das Cincholoipon scheidet sich aus methylalkoholischer Lösung in Krystallen vom Schmelzpunkt 236° ab; es ist linksdrehend und hat den Charakter einer sekundären Base (Nitrosamin, Acetylverbindung), wie auch einer einbasischen Säure; durch Alkohol und Salzsäure wird es esterifiziert (Skraup [2]).

Das Cincholoipon ist, wie das Cinchotin eine gesättigte Verbindung; es wird weder von Natriumamalgam noch von Jodwasserstoffsäure bei 180° reduziert; Chromsäure führt es in Cincholoiponsäure über. Bei der Destillation seines salzsauren Salzes mit Zinkstaub entsteht β-Lutidin.

Aus allen diesen Reaktionen ersieht man, dafs Cinchotin und Cinchonin den weitgehendsten Parallelismus zeigen; den verschiedenen Zersetzungsprodukten des Cinchonins entspricht eine Reihe von analogen Derivaten des Cinchotins, die sich nur durch den Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen von den ersteren unterscheiden:

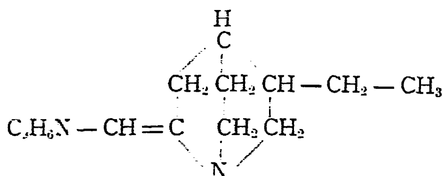
Cinchonin . . .	$C_{19}H_{22}N_2O$	Cinchotin . . .	$C_{19}H_{24}N_2O$
Cinchen	$C_{19}H_{20}N_2$	Dihydrocinchen .	$C_{19}H_{22}N_2$
Merochinen . . .	$C_9H_{15}NO_2$	Cincholoipon . .	$C_9H_{17}NO_2$.

Diese Beziehungen erklären sich sehr einfach, wenn man annimmt, dafs die Vinylgruppe — $CH = CH_2$ des Cinchonins beim Cinchotin durch die Äthylgruppe — $CH_2—CH_3$ ersetzt ist, wodurch man zu folgenden Formeln gelangt:

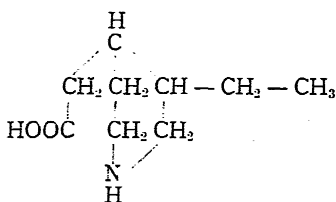


Cinchotin.

[1]) Königs, B. **27**, 1501, 2290.
[2]) Skraup, M. **16**, 159.



Dihydrocinchen.



Cincholoipon.

4. Cinchamidin.

Das Cinchamidin oder *Hydrocinchonidin*, $C_{19}H_{24}N_2O$, wurde 1881 von Hesse[1]) isoliert. Es zeigt sich in Form von Blättchen und schmilzt bei 230°; es ist linksdrehend und enthält ein Hydroxyl (Acetylderivat); mit Salzsäure entsteht keine Additionsverbindung. Chromsäure oxydiert es zur Cinchoninsäure.

5. Cinchonamin.

Diese Base, $C_{19}H_{24}N_2O$, findet sich besonders in den *Remijia*-Rinden und vorzugsweise in der von *Remijia purdieana* Wedd. Das Cinchonamin wurde daraus 1881 von Arnaud[2]) gewonnen. Es ist eine in Nadeln krystallisierte Verbindung vom Schmelzpunkt 184—185°, rechtsdrehend; es enthält ein Hydroxyl (Acetylverbindung). Es wird schon in der Kälte von Kaliumpermanganatlösung angegriffen und unterscheidet sich dadurch charakteristisch von den beiden vorher besprochenen Alkaloïden, mit denen es dieselbe Zusammensetzung hat. Das Cinchonamin ist durch eine neuere eingehende Untersuchung seiner Doppelsalze gut charakterisiert (Boutroux und Genvresse[3]). Es wirkt sehr stark fieberwidrig, ist aber auch sehr giftig.

---

[1]) Hesse, A. **214**, 1.
[2]) Arnaud, C. r. **93**, 593; **97**, 174; **98**, 1488; **99**, 190; A. ch. (6) **19**, 93.
[3]) Boutroux und Genvresse, C. r. **125**, 467.

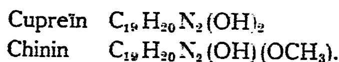
6. Cupreïn.

Das Cupreïn $C_{19}H_{22}N_2O_2$ wurde 1884 von Paul und Cownley[1] in der Rinde von *Remijia pedunculata* entdeckt; es findet sich darin in molekularer Verbindung mit dem Chinin (S. 337). Es krystallisiert aus Äther mit zwei Molekülen Krystallwasser in Prismen, die wasserfrei bei 198° schmelzen; es ist sehr wenig löslich in Äther und in Chloroform: leichter löslich in Alkohol. Es ist eine bitertiäre und zweisäurige Base; linksdrehend, wenig giftig; mit Chlor und Ammoniak giebt es die Chininreaktion; seine schwefelsauren Lösungen fluorescieren aber nicht

Die Bildung eines *Diacetylcupreïns* (Hesse[2]) zeigt, dafs die beiden Sauerstoffatome des Cupreïns als Hydroxyle in der Base enthalten sind. Das eine dieser Hydroxylgruppen hat Phenolcharakter, denn von allen Chinaalkaloïden ist das Cupreïn das einzige, das sich in Alkalien löst und damit Salze bildet, die ein Atom des Metalls enthalten und durch Kohlensäure zersetzt werden.

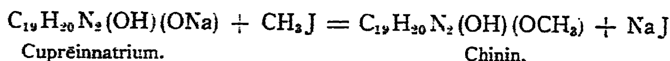
Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140° geht das Cupreïn in ein someres, in das *Apochinin* (Hesse), über. Dasselbe Apochinin bildet sich auch aus dem Chinin bei der gleichen Behandlung; beim Chinin entwickelt sich daneben Chlormethyl.

Dieser Reaktionsverlauf gestattet zwischen dem Cupreïn und Chinin das Verhältnis eines Phenols zu seinem Ester anzunehmen:



Cupreïn $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$
Chinin $C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3)$.

Die einfache Beziehung der beiden Alkaloide zu einander, hat durch im Jahre 1891 ausgeführte Arbeiten von Grimaux und Arnaud[3]) ihre sichere Bestätigung gefunden; durch Erhitzen einer methylalkoholischen Cupreïnlösung mit Natriummethylat und Methyljodid konnten sie nämlich das Chinin darstellen:



$$\underset{\text{Cuprëinnatrium.}}{C_{19}H_{20}N_2(OH)(ONa)} + CH_3J = \underset{\text{Chinin.}}{C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3)} + NaJ$$

Die Konstitution des Chinins, die wir weiterhin besprechen werden, schliefst sich also unmittelbar an die des Cuprëins an.

Das Cuprëin unterscheidet sich sehr wahrscheinlich vom Cinchonin nur dadurch, dafs es in der Parastellung des Chinolinringes noch eine Hydroxylgruppe enthält.

---

[1]) Paul und Cownley, *Pharmaceutical Journal* (3) **15**, 221, 401.
[2]) Hesse, A. **230**, 57.
[3]) Grimaux und Arnaud, C. r. **112**, 766, 1364; **114**, 548, 672.

7. Chinamin.

Das Chinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, wurde 1872 von Hesse[1]) in verschiedenen Cinchonarinden aufgefunden; es krystallisiert aus Alkohol in langen Prismen vom Schmelzpunkt 172°; es ist rechtsdrehend und leicht oxydierbar.

Durch Einwirkung von Salzsäure und Schwefelsäure spaltet das Chinamin Wasser ab und geht in *Apochinamin* $C_{19}H_{22}N_2O$ über, schwache Base, in Blättchen oder in Prismen krystallisierend, vom Schmelzpunkt 114°. In neutraler Lösung ist es inaktiv, in saurer linksdrehend. Auch durch Essigsäureanhydrid wird dem Chinamin Wasser entzogen. Es entsteht so die Monoacetylverbindung des Apochinamins, das *Acetapochinamin*, $C_{21}H_{24}N_2O_2$, eine amorphe Substanz. Daraus geht hervor, dafs im Chinamin zwei Hydroxylgruppen vorhanden sind.

8. Conchinamin.

Diese Base von der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O_2$ begleitet das isomere Chinamin in der Rinde von *Remijia pedunculata,* aus der es Hesse[2]) 1877 gewann. Es ist eine krystallisierte Verbindung, rechtsdrehend, leicht oxydierbar, vom Schmelzpunkt 123° (Oudemans[3])).

9. Chinin.

Das Chinin ist dank seinen hervorragenden, fieberwidrigen, antiseptischen und tonischen Eigenschaften das bei weitem wichtigste Chinarindenalkaloïd.

Es wurde im Jahre 1820 gleichzeitig mit dem Cinchonin von Pelletier und Caventou[4]) isoliert. Seine Zusammensetzung, 1854 von Strecker[5]) bestimmt, entspricht der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

Im Jahre 1891 gelang Grimaux und Arnaud[6]), wie wir schon Seite 329 besprochen haben, eine teilweise Synthese des Chinins, indem sie vom Cuprëin ausgehend, in dieses Alkaloïd eine Methylgruppe an Stelle des Wasserstoffs der Phenolgruppe einführten. Eine praktische Bedeutung besitzt indes diese theoretisch interessante Synthese nicht, da das Cuprëin sich nur in sehr kleinen Mengen in gewissen Chinarinden findet.

---

[1]) Hesse, A. **166**, 266; **207**, 288.
[2]) Hesse, A. **209**, 62.
[3]) Oudemans, A. **209**, 38.
[4]) Pelletier und Caventou, A. ch. (2), **15**, 291, 337.
[5]) Strecker, C. r. **39**, 58.
[6]) Grimaux und Arnaud, C. r. **112**, 774; **114**, 672.

Das Chinin fällt aus seinen Salzlösungen durch Alkali amorph und wasserfrei aus, aber es geht bald in den krystallisierten Zustand über und bildet ein Hydrat mit drei Molekülen Krystallwasser. Unter bestimmten Bedingungen kann es auch Hydrate mit einem oder zwei, wie auch mit acht oder neun Molekülen Wasser bilden (Hesse[1]). Das Chinin läſst sich in wasserfreiem Zustand auch krystallisiert, und zwar in kleinen Nädelchen, erhalten, wenn man die warme Lösung eines seiner Salze mit Soda fällt (Hesse[2]); wasserfreies Chinin schmilzt bei 173°, das Trihydrat bei 57°.

In Wasser und in Ligroïn ist die Base sehr wenig löslich, in Alkohol und Äther löst sie sich gut, ziemlich löslich ist sie in Chloroform, schwierig in Benzol. Die Chininlösungen schmecken bitter, reagieren alkalisch und sind linksdrehend.

Einige seiner Salze, besonders das schwefelsaure Salz besitzen in wässeriger Lösung eine blaue Fluorescenz. Die freie Base giebt mit Ammoniak und Chlorwasser eine charakteristische Grünfärbung.

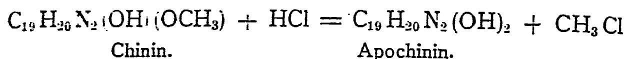
Das Chinin ist eine zweisäurige und bitertiäre Base; es liefert ein Dijodäthylat (Strecker[3], Claus und Mallmann[4]) und zwei isomere Monojodmethylate (Skraup und Konek von Norwall[5]).

Es besitzt eine Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe. Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe wird durch die Bildung eines *Monobenzoylchinins* (Schützenberger[6]) und eines *Monoacetylchinins* (Hesse[7]) bewiesen; die Methoxylgruppe giebt sich durch die Entwickelung von Chlor- oder Jodmethyl beim Erhitzen des Chinins mit konzentrierter Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure auf 140—150° zu erkennen (Hesse[8]), Lippmann und Fleiſsner[9]); bei dieser Reaktion entsteht gleichzeitig das *Apochinin*, $C_{19}H_{22}N_2O_2 + 2H_2O$, ein krystallisierter Körper, linksdrehend, Schmelzpunkt 210°; er giebt noch mit Chlor und Ammoniak die Chininreaktion, aber seine Salzlösungen fluorescieren nicht.

Das Apochinin ist in Alkali löslich und liefert eine Diacetylverbindung: das zeigt, daſs es zwei Hydroxylgruppen enthält, von denen die eine Phenolnatur hat. Die Zersetzung des Chinins durch Salzsäure läſst sich also durch folgende Gleichung ausdrücken:

---

[1]) Hesse, A. **135**, 325.
[2]) Hesse, B. **10**, 2153.
[3]) Strecker, C. r. **39**, 58.
[4]) Claus und Mallmann, B. **14**, 76.
[5]) Skraup uud Konek von Norwall, B. **26**, 1968; M. **15**, 37.
[6]) Schützenberger, C. r. **47**, 81, 233.
[7]) Hesse, A. **205**, 314.
[8]) Hesse, A. **205**, 314.
[9]) Lippmann und Fleiſsner, M. **16**, 34.



$$C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3) + HCl = C_{19}H_{20}N_2(OH)_2 + CH_3Cl$$

Chinin. Apochinin.

Das Apochinin ist dem Cuprëin (S. 329) isomer; es bildet sich auch, wenn man das Cuprëin mit Salzsäure auf 140° erhitzt (Hesse[1]). Sehr wahrscheinlich ist das erste Einwirkungsprodukt der Salzsäure auf Chinin in der That das Cuprëin, das sich dann weiterhin isomerisiert.

Das Chinin ist eine ungesättigte Verbindung. Zink und Schwefelsäure führen es in *Dihydrochinin,* $C_{20}H_{26}N_2O_2$, über (Schützenberger[2]). Durch Natrium und Alkohol wird es zum *Tetrahydrochinin,* $C_{20}H_{28}N_2O_2$, reduziert (Lippmann und Fleifsner[3]), Konek von Norwall[4])). Es addiert zwei Atome Brom oder ein Molekül der Halogenwasserstoffsäuren (Comstock und Königs[5])). Die Verbindungen mit den Halogenwasserstoffsäuren werden durch Alkali zerlegt, aber das Chinin wird dabei nur zum Teil wiedergewonnen; die gröfsere Menge ist dabei in isomere Verbindungen umgewandelt (*Isochinin, Pseudochinin, Nichin* etc.) (Hesse[6]), Skraup[7]), Comstock und Königs[5]), Lippmann und Fleifsner[8])).

Andere Isomere bilden sich aus dem Chinin durch Einwirkung von Schwefelsäure oder durch Erhitzen des Chinins selber; das bekannteste von diesen ist das *Chinicin,* das Pasteur[9]) im Jahre 1853 durch Erhitzen des Chinins mit sehr verdünnter Schwefelsäure auf 120—130° erhielt. Man hat es auch in einigen Chinarinden aufgefunden (Howard[10])). Es bildet eine harzige Masse vom Schmelzpunkt ca. 60°, schmeckt bitter und besitzt fiebervertreibende Wirkung; mit Chlor und Ammoniak giebt es eine etwas schwächere Grünfärbung als das Chinin seine Salzlösungen fluorescieren indes zum Unterschied vom Chinin nicht mehr und sind rechtsdrehend. In der Kalischmelze wird das Chinin in ähnliche Produkte zerlegt wie das Cinchonin; es entstehen β-Lutidin und niedrige Fettsäuren, aber an Stelle des Chinolins und Lepidins erhält man *Chinolidin* (p-Methoxychinolin S. 85) (Butlerow und Wischnegradsky[11])) und *p-Methoxylepidin* (S. 93) (Königs[12])).

---

[1]) Hesse, A. **230**, 55.
[2]) Schützenberger, A. **108**, 347.
[3]) Lippmann und Fleifsner, M. **16**, 630.
[4]) Konek von Norwall, B. **29**, 801.
[5]) Comstock und Königs, B. **20**, 2510; **25**, 1539.
[6]) Hesse, A. **276**, 125.
[7]) Skraup, M. **12**, 667; **14**, 428; B. **25**, 2909.
[8]) Lippmann uud Fleifsner, B. **24**, 2827; M. **12**, 327; **13**, 429; **14**, 553.
[9]) Pasteur, C. r. **37**, 110, 166.
[10]) Howard, Soc. **24**, 61; **25**, 101.
[11]) Butlerow und Wischnegradsky, B. **11**, 1254; **12**, 2094.
[12]) Königs, B. **23**, 2669.

Durch gemäfsigte Oxydation des Chinins mittelst Kaliumpermanganat bei niedriger Temperatur wird ein Atom Kohlenstoff in der Form von Ameisensäure abgespalten und es entsteht so das *Chitenin*, $C_{19}H_{22}N_2O_4 + 4H_2O$ (Kerner[1], Skraup[2]). Dieses krystallisiert in Prismen, die bei 110° ihr Krystallwasser verlieren und beim raschen Erhitzen bei 286° schmelzen. Schwache Base, linksdrehend, löslich in Alkali; durch Alkohol und Salzsäure esterifizierbar: mit Jodwasserstoffsäure bildet es keine Additionsprodukte mehr. Man mufs ihm daher eine, dem Cinchotenin ähnliche Konstitution beilegen und annehmen, dafs es durch Überführung einer $-CH = CH_2$ Gruppe in eine Carboxylgruppe entstanden ist (Skraup[3])). Beim Erhitzen des Chitenins mit Jodwasserstoffsäure wird es in Jodmethyl und *Chitenol*, $C_{18}H_{20}N_2O_4$ gespalten; dieses steht in demselben Verhältnis zum Chitenin wie das Apochinin zum Chinin.

Das Chinin liefert durch eine stärkere Oxydation (Salpetersäure oder Kaliumpermanganatlösung in der Hitze) wie das Cinchonin (S. 307) die Cinchomeronsäure und α-Carbocinchomeronsäure (Ramsay und Dobbie[4]), Weidel und Schmidt[5])).

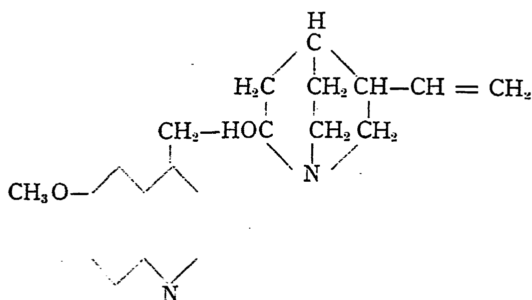
Bei der Oxydation des Chinins mit Chromsäure erhielt Skraup[6]) die *Cincholoiponsäure* und eine Säure von der Formel $C_{11}H_9NO_3$, die er *Chininsäure* nannte. Wir wir Seite 102 sahen, ist diese letztere Säure das p-Methoxyderivat der Cinchoninsäure.

Phosphorpentachlorid wirkt auf Chinin unter Bildung von Chlorderivaten ein, die denen des Cinchonins analog sind (Comstock und Königs[7]), Königs[8]). Es entsteht ein *Chininchlorid*, $C_{20}H_{23}ClN_2O$ (Krystalle vom Schmelzpunkt 151°), welches durch alkoholisches Kali in *Chinen*, $C_{20}H_{22}N_2O$, (Schmelzpunkt 81—82°) übergeht. Letzteres ist die Paramethoxyverbindung des Cinchens; durch Einwirkung von Phosphorsäure wird es in Merochinen und p-Methoxylepidin gespalten; durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure auf 180° entsteht das *Apochinen* (para-Oxyapocinchen), $C_{19}H_{19}NO_2$.

Aus diesem ganzen Verhalten sieht man, dafs das Chinin und das Cinchonin in der „zweiten Hälfte" ihres Moleküls vollständig gleich sind. Der Unterschied beruht nur in der ersten Hälfte, die beim Cinchonin

1) Kerner, *Zeitschrift für Chemie*, **5**, 593.
2) Skraup, B. **12**, 1104; A. **199**, 348; M. **10**, 39.
3) Skraup, B. **28**, 12.
4) Ramsay und Dobbie, Soc. **35**, 189.
5) Weidel und Schmidt, B. **12**, 232, 1104, 1146.
6) Skraup, M. **2**, 591; **4**, 695; **10**, 39, 220.
7) Comstock und Königs, B. **17**, 1984; **18**, 1219; **20**, 2510, 2674.
8) Königs, B. **23**, 2669; **27**, 900; **29**, 372.

durch ein Chinolylradikal gebildet wird, während beim Chinin dasselbe Radikal aber mit einer in Parastellung befindlichen $O-CH_3$ Gruppe vorhanden ist. Das Chinin ist also ein *Paramethoxycinchonin*; wir legen ihm daher folgende Konstitutionsformel bei:



Chinin.

Analog der künstlichen Darstellung des Chinins durch Esterifizierung des Cuprëins mit Chlormethyl oder Methylnitrat kann man durch Anwendung anderer Alkylradikale die entsprechenden Verbindungen darstellen; so erhielten Grimaux und Arnaud[1]) eine Reihe von höheren Homologen des Chinins:

das	*Chinäthylin*	$C_{19}H_{20}N_2(OH)OC_2H_5$,	Schmelzpunkt:	160°
„	*Chinpropylin*	$C_{19}H_{20}N_2(OH)OC_3H_7$,	„	: 164°
„	*Chinisopropylin*	$C_{19}H_{20}N_2(OH)OC_3H_7$,	„	: 154°
„	*Chinisoamylin*,	$C_{19}H_{20}N_2(OH)OC_5H_{11}$,	„	: 167°

Diese Körper sind meistens amorph, wirken stark fiebervertreibend, sind aber auch giftiger als das Chinin.

10. Chinidin.

Im Jahre 1833 von Henry und Delondre[2]) entdeckt, wurde das Chinidin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, von Pasteur[3]) näher charakterisiert und später besonders von Hesse[4]) untersucht, der es *Conchinin* benannte.

Dieses Stereoisomere des Chinins krystallisiert aus Wasser, Alkohol oder Äther in Verbindung mit diesen Lösungsmitteln; aus Benzol scheidet es sich wasserfrei ab; Schmelzpunkt 171,5°.

---

[1]) Grimaux und Arnaud, C. r. **112**, 766, 1364; **114**, 548, 672; **118**, 1803.
[2]) Henry und Delondre, *Journal de pharmacie* (2), **19**, 623; **20**, 157.
[3]) Pasteur, C. r. **32**, 110; **36**, 26; **37**, 110.
[4]) Hesse, A. **146**, 357; **166**, 232; **205**, 318; **243**, 131.

Das Chinidin ist rechtsdrehend und wirkt fiebervertreibend; in Äther und Alkohol ist es leicht löslich, schwer in Chloroform und sehr wenig in Wasser. Es giebt dieselben Farbreaktionen wie das Chinin.

Die Base enthält eine Äthylenbindung (Additionsprodukte mit Salzsäure und Jodwasserstoffsäure), ein Hydroxyl (Monoacetylderivat) und eine Methoxylgruppe; konzentrierte Salzsäure spaltet es bei 140—150° in Chlormethyl und in *Apochinidin*, $C_{19}H_{22}N_2O + 2H_2O$, amorph, rechtsdrehend und enthält zwei Hydroxylgruppen (Diacetylverbindung).

Verdünnte Schwefelsäure oder Glycerin verwandeln das Chinidin bei 180° in Chinicin (Pasteur); Phosphorpentachlorid und alkoholisches Kali in Chinen (Comstock und Königs[1]); Chromsäure in Chininsäure und Cincholoiponsäure (Skraup[2]).

Alle diese Verbindungen sind mit denen identisch, die das Chinin auch liefert.

11. Hydrochinin.

Das Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$ erhält man bei der Darstellung des Chinins mit diesem zusammen, es kann vom Chinin durch Kaliumpermanganat getrennt werden, welches nur das Chinin zerstört, das Hydrochinin aber nicht angreift. Es wurde im Jahre 1882 von Hesse[3]) isoliert.

Das Hydrochinin krystalliert mit zwei Molekülen Krystallwasser, schmilzt wasserfrei bei 172°, ist linksdrehend und enthält eine Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe; mit Essigsäureanhydrid behandelt entsteht eine Monoacetylverbindung; beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150° verwandelt es sich in Chlormethyl und *Hydrocuprëin*, $C_{19}H_{22}N_2(OH)_2$, eine Base vom Schmelzpunkt 168—170°, löslich in Alkali.

12. Hydrochinidin.

Dieses Alkaloïd, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, findet sich im käuflichen Chinidin und kann daraus durch Behandlung mit Permanganat gewonnen werden. Es wurde im Jahre 1881 von Forst und Böhringer[4]) isoliert. Es krystallisiert in Tafeln oder in prismatischen Nädelchen mit 2½ Molekülen Krystallwasser; Schmelzpunkt 166—167°. Es ist rechtsdrehend. Salzsäure wirkt bei 150° unter Abspaltung von Chlormethyl auf dasselbe ein; durch Oxydation mit Chromsäure bildet sich die Chininsäure.

---

1) Comstock und Königs, B. **18**, 1219.
2) Skraup, M. **2**, 587; **10**, 65, 220.
3) Hesse, A. **241**, 255; B. **15**, 856; **28**, 1298.
4) Forst und Böhringer, B. **14**, 1955; **15**, 519, 1656.

13. Chairamin.

$C_{22}H_{26}N_2O_4 + H_2O$. Nadeln oder Prismen, die wasserhaltig b 140°, wasserfrei bei 233° schmelzen. Rechtsdrehend.

14. Chairamidin.

$C_{22}H_{26}N_2O_4 + H_2O$. Amorph, rechtsdrehend: Schmelzpunkt de wasserfreien Alkaloïds 126—128°.

15. Conchairamin.

$C_{22}H_{26}N_2O_4 + H_2O$; Prismen. Sehr schwache Base, recht drehend, schmilzt wasserfrei bei 120°.

16. Conchairamidin.

$C_{22}H_{26}N_2O_4 + H_2O$; Nadeln. Verliert sein Krystallwasser ir Exsiccator und schmilzt dann bei 114—115°. Linksdrehend.

Diese letzten vier Alkaloïde wurden im Jahre 1884 von Hesse[1] aus der Rinde von *Remijia purdieana* Wedd. gewonnen.

17. Aricin.

Das Aricin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$ wurde von Pelletier und Corriol[2]) in de Cuscorinde (*Cinchona pubescens* Wedd.) aufgefunden und seine Forme von Gerhardt bestimmt. Es krystallisiert aus Alkohol in Prismen von Schmelzpunkt 188°, ist in neutraler Lösung linksdrehend, in salzsaure inaktiv (Hesse[3])).

18. Cusconin.

$C_{23}H_{26}N_2O_4 + 2H_2O$. In der Cuscorinde (Leverköhn[4])) neber Aricin (Hesse[3])). Prismen, Schmelzpunkt 110°, linksdrehend.

19. Concusconin.

$C_{23}H_{26}N_2O_4 + H_2O$. In der Rinde von Remijia (Hesse[5])). Schmelzpunkt 206—208°. Rechtsdrehend.

---

[1]) Hesse, A. **225**, 211.
[2]) Pelletier und Corriol, *Journal de pharmacie*, **15**, 575; A. ch. (2) **51**, 585.
[3]) Hesse, A. **181**, 58; **185**, 320.
[4]) Leverköhn, *Repertorium der Pharmacie*, **33**, 353.
[5]) Hesse, B. **16**, 58; A. **225**, 211.

20. Homochinin.

Findet sich in der Rinde von *Remijia pedunculata*, wo es Paul und Cownley[1]) entdeckte; es wurde von Hesse[2]) untersucht. Dieser zeigte, dafs das Homochinin eine molekulare Verbindung von Chinin und Cupreïn wäre, $C_{20}H_{24}N_2O_2$; $C_{19}H_{22}N_2O_2$. Durch Alkalieinwirkung entsteht aus dem Homochinin ein *Gemenge* beider Basen, während sich das Homochinin aus Chinin und Cupreïn synthetisieren läfst, wenn man ihr molekulares Gemenge mit verdünnter Schwefelsäure behandelt.

Das Homochinin krystallisiert aus Äther in Blättchen mit zwei Molekülen Wasser oder in Prismen mit vier Molekülen. Es ist linksdrehend und schmilzt wasserfrei bei 177°.

21. Diconchinin.

$C_{40}H_{46}N_4O_3$. Findet sich in allen Chinaarten und bildet die Hauptmenge des *Chinoidins*, des Gemenges der amorphen China-Alkaloïde, die sich nach der Abscheidung der krystallisierten Sulfate im Rückstande anhäufen. Die Base und ihre Salze krystallisieren nicht und sind rechtsdrehend (Hesse[3])).

Chinasäure.

Chinasäure. Von den vielen nicht stickstoffhaltigen Verbindungen, welche sich in den Chinarinden finden (S. 301) kommt die *Chinasäure* in gröfster Menge darin vor (5–8 %). Sie ist auch die einzige dieser Verbindungen, deren Konstitution erkannt ist.

Die Chinasäure wurde im Jahre 1790 von F. C. Hofmann[4]) in den Chinarinden entdeckt.

Ihre Formel ist $C_7H_{12}O_6$ (Liebig[5])); sie krystallisiert in monoklinen Prismen, ist sehr leicht löslich in Wasser, vom Schmelzpunkt 161,6° und linksdrehend. Sie ist eine einbasische und fünfatomige Säure; ihre Ester liefern bei der Einwirkung von Acetylchlorid vierfach acetylierte Verbindungen (Fittig und Hillebrand[6]), Erwig und Königs[7])). Man kann daher ihre Formel folgendermafsen auflösen:



$$C_6H_7(OH)_4COOH.$$

[1]) Paul und Cownley, *Pharmaceutical Journal*, **1881**, 599; **1884**, 221, 279.
[2]) Hesse, B. **15**, 854; A. **225**, 95; **226**, 240; **230**, 55.
[3]) Hesse, B. **10**, 2155; **16**, 58.
[4]) F. C. Hofmann, *Crells Annalen*, **2**, 314.
[5]) Liebig, *Annalen der Physik und Chemie*, **21**, 1; A. **6**, 14.
[6]) Fittig und Hillebrand, A. **193**, 197.
[7]) Erwig und König, B. **22**, 1457.

Höchst wahrscheinlich stellt die Chinasäure also das Derivat ei hexahydrierten Benzols vor. Alle ihre Zersetzungsprodukte sind in That aromatische Verbindungen.

Bei der trockenen Destillation wird sie in Hydrochinon, Phe Benzol, Benzoësäure und Salicylaldehyd zerlegt (Wöhler[1])).

Beim Erhitzen ihrer Salze entsteht Chinon (Woskresensky[2] ebenso durch Oxydation mit Mangansuperoxyd und Schwefelsäure.

Mit Salzsäure gekocht, bildet die Chinasäure Hydrochinon u *p*-Oxybenzoësäure (Hesse[3])).

In der Kalischmelze; durch Einwirkung von Jodwasserstoffsä und Bromwasserstoffsäure, durch Brom in Gegenwart von Wasser, o bei der Vergährung entstehen aus der Chinasäure Protocatechusä und Benzoësäure.

Endlich wird die Chinasäure durch Phosphorpentachlorid in d *m*-Chlorbenzoylchlorid verwandelt (Graebe[4])).

Nach diesem gesamten Verhalten zeigt sich die Chinasäure a eine *Hexahydrotetraoxybenzoësäure.*

---

[1]) Wöhler, A. **45**, 354; **51**, 146.
[2]) Woskresensky, A. **27**, 257.
[3]) Hesse, A. **200**, 238.
[4]) Graebe, A. **138**, 197; **146**, 66.

XVII. Alkaloïde der Strychnosarten.

Die *Strychnosarten* (Familie der Loganiaceen) enthalten: das *Strychnin,* das *Brucin* und mehrere *Curare*-Alkaloïde.

Die Brechnufs, der Samen von *Strychnos Nux vomica* L. enthält circa 1,5% Strychnin und etwas mehr Brucin; die falsche Angostura, die Rinde desselben Baumes zeigt etwa denselben Alkaloïdgehalt, ebenso wie die Ignatiusbohne, der Samen von *Strychnos Ignatii* Berg. Auch in der holzigen Wurzel von *Strychnos colubrina* L. und in der von *Strychnos Tieuté* Lesch. sind diese beiden Alkaloïde enthalten.

Das Curare, der Pflanzenauszug mehrerer Strychnosarten, besonders von *Strychnos toxifera* Bent. und *Strychnos castelnaea* Wedd. hat als wirksames Prinzip das *Tubocurarin,* das *Curin,* das *Curarin,* das *Protocurin, Protocuridin* und *Protocurarin.*

1. Strychnin.

Das Strychnin wurde im Jahre 1818 von Pelletier und Caventou[1] in der Ignatiusbohne entdeckt. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Es krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 269°, in Wasser ist es fast unlöslich, schwer löslich in den gewöhnlichen organischen Solventien. Linksdrehend. Es hat einen metallischen, sehr bitteren Geschmack und ist eines der fürchterlichsten bekannten Gifte.

Das Strychnin zeigt alkalische Reaktion; es ist eine tertiäre, einsäuerige Base (Scholtz[2]), bildet also, trotzdem es zwei Stickstoffatome im Molekül besitzt, Salze mit nur einem Molekül Säure.

Durch Salzsäureeinwirkung bei 100° wird kein Chlormethyl abgespalten (Shenstone[3]); das Strychnin enthält also keine Methoxylgruppe.

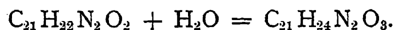
[1]) Pelletier und Caventou, A. ch. (2), **10**, 142; **26**, 44.
[2]) Scholtz, B. **31**, 1700.
[3]) Shenstone, Soc. **43**, 101; **47**, 139.

Schwefelsäure, konzentrierte Salpetersäure, die Halogene bild Substitutionsprodukte (Minunni und Ortoleva[1])), was das Vorhandens eines aromatischen Ringes im Molekül vermuten läſst.

Oxydationsmittel haben bis jetzt beim Strychnin keine sehr gut Dienste zur Konstitutionsaufklärung geleistet. Durch rotes Blutlauge salz entsteht ein *Oxystrychnin,* $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (Beckurts[2]), durch Kaliu permanganat die *Strychninsäure,* $C_{11}H_{11}NO_3 + H_2O$, eine amorphe Verb dung, die zugleich saure wie basische Eigenschaften zeigt (Hanriot[3] Chromsäure bildet aus dem Strychnin eine Säure von der Form $C_{16}H_{18}N_2O_4 + 2H_2O$, die bei 285° unter Kohlensäureentwicklung schmil (Hanssen[4])). Nach den Angaben von Loebisch und Schoop[5]) liefert die Säure bei der Zinkstaubdestillation Kohlensäure, Acetylen und Carbaz diese Carbazolbildung spricht auch für das Vorhandensein eines arom tischen Ringes im Strychninmolekül.

In der Kalischmelze entstehen aus dem Strychnin Chinolinbase Buttersäure und Indol (Goldschmidt[6]), Loebisch und Schoop[7])). M Kalk destilliert, bildet das Strychnin Ammoniak, Aethylamin, Aethyle β-Picolin, β-Lutidin, Skatol und Carbazol (Stöhr[8]), Loebisch und Malfatti[9] Bei der Destillation über Zinkstaub hat man ähnliche Produkte e halten: Ammoniak, Aethylen, Acetylen, Lutidin, Carbazol (Scichilone ur Magnanini[10]), Loebisch und Schoop[5])).

Strychninsäure *(Strychnol).* — Beim Erhitzen des Strychnins m alkoholischem Natron addiert das Strychnin ein Molekül Wasser un geht in das Strychnol über (Loebisch und Schoop[5])).



$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + H_2O = C_{21}H_{24}N_2O_3.$$

Strychnin. Strychnol.

Diese Verbindung ist besonders von Tafel[11]) untersucht worde und hat bisher die besten Aufschlüsse über die Strychninkonstitutio ergeben.

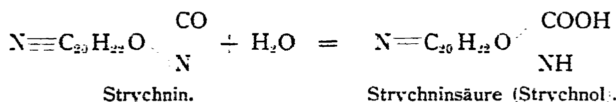
Das Strychnol krystallisiert mit vier Molekülen Wasser in Nadel vom Schmelzpunkt 215°. Das Strychnol ist nun, wie Tafel fand, ein

[1]) Minunni und Ortoleva, G. **30**, I, 39.
[2]) Beckurts, *Pharmaceutische Centralhalle*, **1881**, 325.
[3]) Hanriot, C. r. **96**, 1671.
[4]) Hanssen, B. **17**, 2849; **18**, 777, 1917; **20**, 451.
[5]) Loebisch und Schoop, M. **7**, 609.
[6]) Goldschmidt, B. **15**, 1977.
[7]) Loebisch und Schoop, M. **7**, 75.
[8]) Stöhr, B. **20**, 810, 1108, 2727; J. pr. **42**, 399.
[9]) Loebisch und Malfatti, M. **9**, 626.
[10]) Scichilone und Magnanini, G. **12**, 444.
[11]) Tafel, B. **23**, 2731; A. **264**, 33; **268**, 229; **301**, 285; **304**, 49.

Imidocarbonsäure und Tafel nennt es deswegen „Strychninsäure", trotzdem allerdings dieser Name schon für ein Oxydationsprodukt des Strychnins gebraucht war.

Die Strychninsäure nun löst sich in Alkali und wird aus dieser Lösung durch Kohlensäure gefällt; sie ist indes kein Phenol, wie man früher annahm und in dem Namen „Strychnol" zum Ausdruck bringen wollte, sondern eine echte Carbonsäure.

Die Strychninsäure unterscheidet sich nun von dem Strychnin durch das Vorhandensein einer Carboxylgruppe und einer Imidogruppe; die Strychninsäure ist eine Imidocarbonsäure. Den Übergang des Strychnins in die Strychninsäure erklärt Tafel so, dafs im Strychnin eine $<^{CO}_{N}$ Gruppe vorhanden ist, die durch Wasseraufnahme (unter Aufhebung der Kohlenstoff-Stickstoffbindung) in die Atomgruppierung $<^{COOH}_{NH}$ übergeht:



$$N \equiv C_{20}H_{22}O <^{CO}_{N} + H_2O = N \equiv C_{20}H_{22}O <^{COOH}_{NH}$$

Strychnin. Strychninsäure (Strychnol).

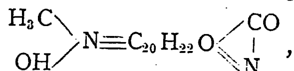
Die Strychninsäure ist eine sekundär-tertiäre Base; ihre Imidnatur ergiebt sich aus der Bildungsfähigkeit eines Nitrosamins und die Anwesenheit einer Carboxylgruppe (die zwar nicht durch direkte Esterifizierung in Gegenwart von Mineralsäuren nachgewiesen werden kann, weil diese Letzteren aus der Strychninsäure Wasser abspalten und die Rückverwandlung der Strychninsäure in Strychnin bewirken) giebt sich dadurch zu erkennen, dafs das *Methylstrychninsäurejodmethylat* $^{CH_3}_{J}> N \equiv C_{20}H_{22}O <^{COOH}_{NCH_3}$, das beständiger ist, mit Methylalkohol und Salzsäure einen Ester bildet.

Einen weiteren Einblick in das atomare Verhältnis des Strychnins zur Strychninsäure bildet die Einwirkung der Alkylhalogene auf beide Verbindungen (Tafel[1]), Moufang und Tafel[2])).

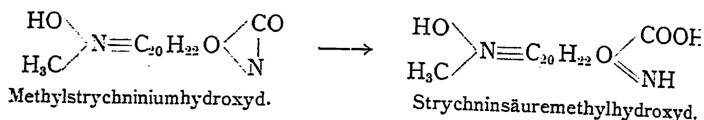
Das Strychnin bildet als tertiäre einsäuerige Base mit Jodmethyl nur ein Monojodmethylat $C_{21}H_{22}N_2O_2 . CH_3J$. Behandelt man dieses mit Silberoxyd (oder besser noch läfst man Baryt auf die entsprechende

[1]) Tafel, A. **264**, 33.
[2]) Moufang und Tafel, A. **304**, 49.

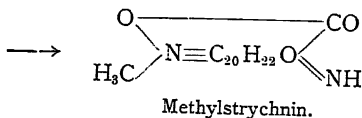
methylschwefelsaure Verbindung einwirken), so erhält man nicht hier wie eigentlich zu erwarten wäre, Strychninmethylhydroxyd



sondern das Silberoxyd wirkt auf diese wohl intermediär entstehe Verbindung sofort weiter ein, indem es die ringförmig geschloss Atomgruppe $\left\langle \begin{matrix} CO \\ | \\ N \end{matrix} \right.$ aufsprengt und das Methylhydrat der Strychn säure bildet; dieses verliert unmittelbar die Elemente eines Molek Wasser, wie das gewöhnlich bei quaternären Säurehydraten der F ist, und es entsteht so eine betaïnartige Verbindung, das *Methylstrych* $C_{22}H_{26}N_2O_3$:



Methylstrychniniumhydroxyd. Strychninsäuremethylhydroxyd.

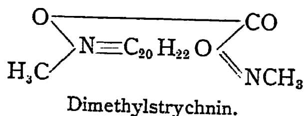


Methylstrychnin.

Die Konstitution des Methylstrychnins (*Strychninsäure-Methylbetai* folgt einerseits aus seinem sekundären Basencharakter (Nitrosami bildung), andererseits, dafs es bei der Behandlung mit Jodwassersto säure *Strychninsäurejodmethylat* $\begin{matrix} J \\ H_3C \end{matrix} \rangle N \equiv C_{20}H_{22}O \left\langle \begin{matrix} COOH \\ NH \end{matrix} \right.$ bildet u dafs aus dieser letzteren Verbindung durch Silberoxydeinwirkung d Methylstrychnin auch wieder zurückentsteht.

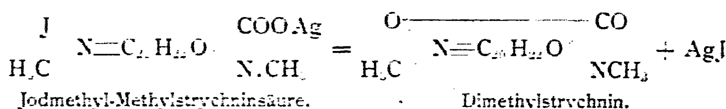
So erscheint also das Methylstrychnin nicht als ein Derivat d Strychnins, sondern als ein Abkömmling der Strychninsäure.

Das Methylstrychnin nimmt noch eine CH_3-Gruppe auf und bild das *Dimethylstrychnin* $C_{23}H_{28}N_2O_3$:



Dimethylstrychnin.

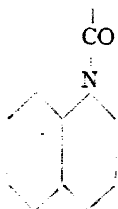
Dieses Dimethylstrychnin entsteht auch, analog der Bildung de Methylstrychnins aus der *Jodmethyl-Methylstrychninsäure* beim Erwärme ihres Silbersalzes:



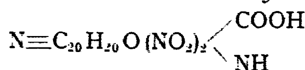
Das Dimethylstrychnin ist also *Methylstrychninsäure-Methylbetain*. Das Dimethylstrychnin hat tertiären Basencharakter und zeigt in seinem ganzen Verhalten, besonders gegen Benzaldehyd, gegen salpetrige Säure und in der Bildung von Farbstoffen die gröfste Ähnlichkeit mit dialkylierten Anilinen, im speziellen mit dem *N*-Methyl-Tetrahydrochinolin. Tafel zieht daraus den Schlufs, dafs der dreiwertige Stickstoff des Dimethylstrychnins, also der nicht basische amidartig gebundene Stickstoff des Strychnins aus der Gruppe CO–N direkt mit einem aromatischen Ring in Form eines Chinolinringes verbunden ist.

Das Vorhandensein eines Chinolinringes im Strychninmolekül zeigt sich auch im Verhalten dieses Alkaloïds gegen Salpetersäure.

Hierbei entsteht nämlich aufser *Pikrinsäure* (Shenstone[1]), Tafel[2])) eine einbasische Säure, die *Dinitrostrycholcarbonsäure* $C_9H_2N(NO_2)_2(OH)_2COOH$, welche beim Erhitzen mit Wasser auf 200° unter Kohlensäureabspaltung in das *Dinitrostrychol* $C_9H_3N(NO_2)_2(OH)_2$ (Schmelzpunkt 284°) übergeht, das Tafel als ein *Dinitrodioxychinolin* ansieht. Nach dieser Auffassung enthält das Strychnin einen Chinolinring und ist in demselben folgende Atomgruppierung anzunehmen:



Durch Einwirkung verdünnter Salpetersäure auf Strychnin entsteht aufserdem ein Substitutionsprodukt, das *Kakostrychnin* (Claus und Glafsner[3])), das als das Nitrat einer *Dinitrostrychninsäure*



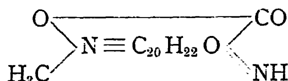
aufgefafst wird. (Tafel.[4]))

---

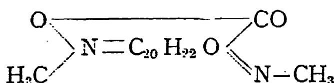
[1]) Shenstone, Soc. **47**, 139.
[2]) Tafel, B. **26**, 333.
[3]) Claus und Glafsner, B. **14**, 773.
[4]) Tafel, A. **301**, 336.

Das Vorhandensein eines Chinolinringes im Strychninmolekül zei sich auch noch bei einer weiteren Reihe von Verbindungen.

Beim Erhitzen des Strychnins mit Barytwasser auf 140°, erhielt nämlich Gal und Etard[1]) zwei Körper von den Formeln $C_{21}H_{26}N_2$(und $C_{21}H_{28}N_2O_5$, die sie *Dihydrostrychnin* und *Trihydrostrychn* nannten. Tafel, der die erstere Verbindung weiter untersuchte, zeigt dafs ihre Konstitution aber als $C_{21}H_{24}N_2O_3 + H_2O$ aufgefafst werd müfste und benannte sie deshalb, da sie der Strychninsäure isomer i *Isostrychninsäure.* Die Isostrychninsäure zeigt sich in ihrem Verhalt der Strychninsäure auch durchaus ähnlich, besitzt wie diese ei Carboxyl- und eine NH-Gruppe und bildet bei der Alkylierung d *Methylisostrychninsäure* $(N\equiv C_{20}H_{22}O){<}^{COOH}_{N-CH_3}$; das *Isomethylstrychni*



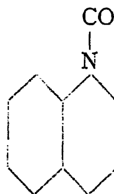
und das *Isodimethylstrychnin:*



und alle diese alkylierten Isoverbindungen verhalten sich auch im al gemeinen gegen Benzaldehyd, salpetrige Säure, bei der Farbstoffbildun etc., wie Tetrahydrochinolin.

Es ist aber bisher noch nicht gelungen, das Strychnin zu bekannte Chinolinderivaten abzubauen.

Der im Strychninmolekül vorhandene Tetrahydrochinolinring is nun nach der Ansicht von Tafel weiter mit einem Piperidonring ve bunden, denn die CO-Gruppe in dem Atomkomplex



muss ringförmig wieder mit dem Chinolinrest verknüpft sein, etwa i folgender Art:

[1]) Gal und Etard, Bl. (2) **31**, 98.

CO

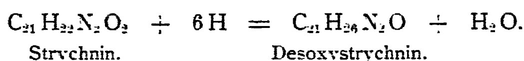
N

weil sonst bei der Aufspaltung des Stychnins zur Strychninsäure nicht der ganze Atomkomplex des Strychninmoleküls zusammen bleiben könnte.

Im übrigen sind aber unsere Kenntnisse über die Strychninkonstitution noch recht unvollkommen, und wir können nur im allgemeinen annehmen, dafs das Strychninmolekül aus der Verknüpfung einer ganzen Reihe von Ringen besteht. Hierfür spricht auch die grofse Beständigkeit des Strychnins gegen die verschiedensten chemischen Eingriffe.

Die Reduktion des Stychnins hat zu einer ganzen Reihe von Verbindungen geführt, die auch vielfach in ihren allgemeinen Eigenschaften dem Tetrahydrochinolin gleichen (Tafel).

Bei der Einwirkung von Jodwasserstoff und Phosphor auf Strychnin entsteht unter Eliminierung des einen der beiden Sauerstoffatome und Addition von vier Wasserstoffatomen das *Desoxystrychnin* $C_{21}H_{26}N_2O$:

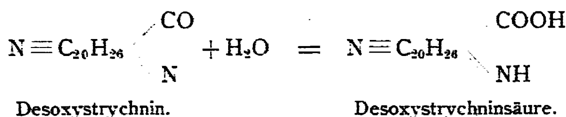


$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 6H = C_{21}H_{26}N_2O + H_2O.$$

Strychnin. Desoxystrychnin.

Das Desoxystrychnin krystallisiert mit drei Molekülen Wasser; es schmilzt wasserfrei bei 172°, siedet unzersetzt und ist in seiner Giftwirkung dem Strychnin ähnlich; es ist linksdrehend und eine einsäurige tertiäre Base.

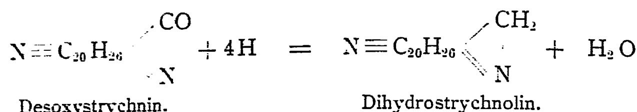
Das ausgetretene Sauerstoffatom mufs aus der Gruppe $NC_{20}H_{22}O$ stammen und nicht aus der des Carbonyls, denn das Desoxystrychnin geht beim Erhitzen mit Natriumalkoholat auf 180° in die *Desoxystrychninsäure* über, welche der Strychninsäure analog ist:



$$N \equiv C_{20}H_{26}\langle{}^{CO}_{N} + H_2O = N \equiv C_{20}H_{26}\langle{}^{COOH}_{NH}$$

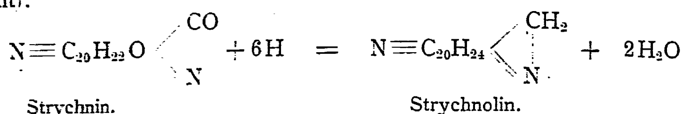
Desoxystrychnin. Desoxystrychninsäure.

Aus dem Desoxystrychnin läfst sich auch das zweite Sauerstoffatom durch weitere Reduktion entfernen und zwar entsteht durch elektrolytische Reduktion in schwefelsaurer Lösung das *Dihydrostrychnolin* $C_{21}H_{28}N_2$:

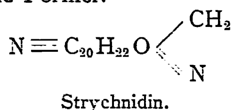


Das Dihydrostrychnolin bildet Prismen, Schmelzpunkt 129°, Siedepunkt 267—270°; rechtsdrehend, kein Krampfgift.

Durch Behandlung des Strychnins mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor und darauffolgend mit Natrium und Amylalkohol entsteht das *Strychnolin* $C_{21}H_{26}N_2$ (krystallisiert, Schmelzpunkt 175—178°, kein Krampfgift):

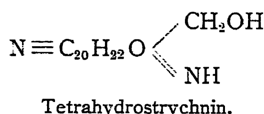


Das Strychnin ergiebt bei der elektrolytischen Reduktion zwei Basen, das *Tetrahydrostrychnin* $C_{21}H_{26}N_2O_2$ und das *Strychnidin* $C_{21}H_{24}N_2$, welch letzteres durch Wasserabspaltung aus dem ersteren entsteht. Das Strychnidin (zweisäurige Base, Nadeln, Schmelzpunkt 256,6°, Siedepunkt 290 bis 295°, linksdrehend; hat Strychninwirkung) zeigt in seinem ganzen Verhalten die gröſste Ähnlichkeit mit dem Dihydrostrychnolin und erhält daher folgende Formel:



Strychnidin.

Das Tetrahydrostrychnin $C_{21}H_{26}N_2O_2$ (zweisäurige, sekundäre Base, Prismen, Schmelzpunkt 202°), kann demnach nur folgende Formel haben:



Tetrahydrostrychnin.

Die Funktion des zweiten Sauerstoffatoms im Strychninmolekül ist auch schon vielfach studiert, aber noch nicht ganz sicher erkannt; dieses Sauerstoffatom ist weder als Oxymethyl vorhanden (Salzsäure spaltet keine Methylgruppe ab), noch als Hydroxyl (Essigsäureanhydrid bleibt ohne Einwirkung).

Tafel[1]) glaubt eine ätherartige Bindung desselben annehmen zu sollen; wir schlieſsen uns dieser Meinung an. Minunni und Ortoleva[2])

[1]) Tafel, A. **301**, 293.
[2]) Minunni und Ortoleva, G. **30**, I. 39.

vermuten indes das Sauerstoffatom in einer OH-Gruppe. Eine Benzoylverbindung des Strychnins, die Schützenberger[1]) angiebt, und die auch für das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe sprechen würde, bedarf noch näherer Aufklärung: möglicherweise ist dieselbe erst durch vorgängige Aufspaltung des Strychnins zur Strychninsäure zustande gekommen.

2. Brucin.

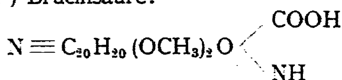
Das Brucin wurde 1819 von Pelletier und Caventou[2]) aus der falschen Angostura-Rinde gewonnen. Es besitzt die Formel $C_{23}H_{26}N_2O_4$ und krystallisiert gewöhnlich mit vier Molekülen Wasser in Prismen, die wasserfrei bei 178° schmelzen. Seine Krystallisation mit zwei Molekülen Wasser ist auch beobachtet worden. Das Brucin ist dem Strychnin sehr ähnlich; es ist ebenfalls eine einsäurige tertiäre Base, linksdrehend und wirkt physiologisch in der gleichen Weise, wenn auch schwächer. In Wasser und Alkohol ist es etwas löslicher wie das Strychnin.

Das Brucin enthält zwei Methoxyle (Zeisel[3]), Shenstone[4])). Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140° entwickelt sich ein Molekül Chlormethyl und es entsteht eine phenolartige Verbindung vom Schmelzpunkt 284°, die durch Einwirkung von Jodmethyl und Ätzkali das Brucin wieder zurückbildet (Hanssen[5])).

Die Halogene wirken substituierend auf Brucin ein, ebenso wie Salpetersäure, die aber auch zugleich oxydierend und auf die Methoxylgruppen verseifend einwirkt (Strecker[6]), Tafel).

Mangansuperoxyd, Quecksilberoxyd, Chromsäure oxydieren das Brucin unter Bildung von Methylalkohol, Ameisensäure und Kohlensäure (Baumert[7])).

Durch Kochen mit alkoholischem Natron wird das Brucin in *Hydrobrucin*, $C_{23}H_{28}N_2O_5$, übergeführt; dieses Hydrobrucin hat sich aber der Strychninsäure vollkommen analog erwiesen und wird deshalb von Moufang und Tafel[8]) Brucinsäure:



$$N \equiv C_{20}H_{20}(OCH_3)_2O \begin{cases} COOH \\ NH \end{cases}$$

Brucinsäure.

genannt.

---

[1]) Schützenberger, C. r. **47**, 233.
[2]) Pelletier und Caventou, A. ch. (2) **12**, 113; **26**, 53.
[3]) Zeisel, M. **6**, 989.
[4]) Shenstone, Soc. **43**, 101.
[5]) Hanssen, B. **17**, 2266.
[6]) Strecker, A. **91**, 76.
[7]) Baumert, A. **70**, 330.
[8]) Moufang und Tafel, A. **304**, 24.

In der Kalischmelze des Brucins fand Oechsner[1]) folgende Py dinbasen, die auch unter ähnlichen Bedingungen aus dem Cinchon entstehen (S. 304).

β-Lutidin (β-Aethylpyridin) (S. 37).

α-Collidin ($\alpha\alpha$-Methylaethylpyridin) (S. 42).

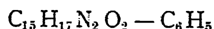
β-Collidin (β-, γ-Aethyl-methylpyridin) (S. 42).

Loebisch und Schoop[2]) konnten bei der Destillation des Strychnii über Zinkstaub Carbazol nachweisen. Beim Erhitzen mit Kalk entste Ammoniak, Methylamin, β-Picolin und β-Lutidin wie auch Spuren vc Skatol (Stoehr[3])).

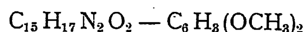
Das Brucin scheint die Dimethoxyverbindung des Strychnins z sein; dafür spricht nicht nur die Differenz von $C_2H_4O_2$ in der atomare Zusammensetzung beider Alkaloïde, sondern das ganz ähnliche Gesam Verhalten dieser Basen, wie auch der schon erwähnte Nachweis de beiden Methoxyle im Brucin, während im Strychnin keine Methoxy gruppe vorhanden ist.

Auch deutet auf dieses Verhältnis des Brucins zum Strychnin ein Untersuchung von Hanssen[4]) hin, der durch Oxydation des Brucir und Strychnins mit Chromsäure zu ein und derselben einbasischen Säur $C_{15}H_{17}N_2O_2$ (COOH) (Schmelzpunkt 263 bis 264°, krystallisiert mit zw Molekülen Wasser) gelangte.

Darnach würden Brucin und Strychnin dieselbe Gruppe $C_{15}H_{17}N_2C$ enthalten und sich nur in demjenigen Teil des Moleküls unterscheide der bei der Oxydation in ein Carboxyl übergeführt wird. Dieser zweit Teil enthielte also die beiden Methoxyle des Brucins, da sie in der Oxydationsprodukt nicht mehr nachweisbar sind. Demnach lassen sic die Formeln des Strychnins und Brucins folgendermafsen formulieren


$C_{15}H_{17}N_2O_2 - C_6H_5$

Strychnin.


$C_{15}H_{17}N_2O_2 - C_6H_3(OCH_3)_2$

Brucin.

Die Ausbeute an der fraglichen Säure $C_{15}H_{17}N_2O_2$ (COOH) ist abe nur sehr gering, was den Wert des von Hanssen erbrachten Beweise allerdings sehr mindert.

3. Curare-Alkaloïde.

Roulin und Boussingault[5]) gewannen im Jahre 1830 aus dem Curare dem Pfeilgift der Eingeborenen Südamerikas ein krystallisiertes, seh

[1]) Oechsner, C. r. **95**, 298; **99**, 1077.
[2]) Loebisch und Schoop, M. **7**, 609.
[3]) Stoehr, J. pr. **42**, 415.
[4]) Hanssen, B. **17**, 2849; **18**, 777, 1917; **20**, 451.
[5]) Roulin und Boussingault, A. ch. (2) **39**, 24.

giftiges Alkaloïd, das sie *Curarin* nannten. Die dafür aufgestellten Formeln waren durchaus widersprechend (Preyer[1], Sachs[2]), bis durch die neueren Untersuchungen von Boehm[3]) sich ergab, dafs im Curare überhaupt eine ganze Reihe von giftigen Alkaloïden vorhanden sind.

Boehm untersuchte drei Sorten Curare, die nach ihrer Original-Verpackungsart bezeichnet werden als:

Tubocurare (in Bambusröhren verpackt),
Calebassencurare (in Flaschenkürbissen verpackt),
Topfcurare (in ungebrannten Thontöpfchen verpackt).

Alle darin enthaltenen Alkaloïde unterscheiden sich von einander.

Das *Tubocurare* von unbekannter botanischer Abstammung ist die einzige, im Handel befindliche Curaresorte. Es enthält zwei Alkaloïde, das *Tubocurarin* und das *Curin.*

Das Tubocurarin $C_{19}H_{21}NO_4$ bildet ein braunrotes lockeres Pulver, enthält eine OCH_3-Gruppe, wird durch Kaliumpermanganat in Amine und Oxalsäure übergeführt, hat den Charakter einer quaternären Ammoniumbase, schmeckt bitter. Das Curin, $C_{18}H_{19}NO_3$ krystallisiert in farblosen, seideglänzenden Prismen. Schmelzpunkt 212°; tertiäre Base, enthält ein Methoxyl, in schwefelsaurer Lösung linksdrehend. In der Kalischmelze werden Aminbasen abgespalten; bei der Zinkstaubdestillation entstehen wahrscheinlich Chinolinderivate. Das Curin schmeckt anfangs süfs, später bitter.

Das *Calebassencurare* stammt von *Strychnos toxifera* Benth. und enthält das *Curarin,* $C_{19}H_{26}N_2O$, amorph, schmeckt intensiv bitter.

Das *Topfcurare* stammt von *Strychnos Castelnaca* Wedd., enthält drei Alkaloïde, das *Protocurin,* das *Protocuridin* und das *Protocurarin.*

Das Protocurin, $C_{20}H_{23}NO_3$ bildet glänzende Nadeln, Schmelzpunkt 306°, schwache Curarewirkung. Das Protocuridin, $C_{19}H_{21}NO_3$, Prismen, Schmelzpunkt 274—276°, ungiftig. Das Protocurarin, $C_{19}H_{23}NO_2$, giftig.

---

[1]) Preyer, C. r. **60**, 1346.
[2]) Sachs, A. **191**, 254.
[3]) Böhm, A. Pharm. **235**, 660.

XVIII. Alkaloïde von Peganum Harmala.

Die Samen von *Peganum Harmala* L., Familie der Rutaceen e halten zwei Alkaloïde, das *Harmalin,* $C_{13}H_{14}N_2O$, im Jahre 1841 v Goebel[1]) aufgefunden und das *Harmin,* $C_{13}H_{12}N_2O$, 1847 von Fritzsch entdeckt.

Diese Basen finden sich vorzugsweise als Phosphate in den Sam hüllen; ihre Menge beträgt etwa 4% vom Gewicht dieser; das Harma bildet davon etwa zwei Drittel und das Harmin ein Drittel.

Diese Alkaloïde sind besonders von Fritzsche[2]) und in neuerer Z von O Fischer und Täuber[3]) und O. Fischer[4]) untersucht worden.

1. Harmalin.

Das Harmalin krystallisiert aus Methylalkohol in farblosen, glänz den Täfelchen, die bei 238° unter Zersetzung schmelzen. Es schmec schwach bitter. In Wasser ist es fast unlöslich, schwer löslich in kalte Alkohol und Äther; in heifsem Alkohol löst es sich leicht. Es ist ei einsäuerige, sekundäre Base, optisch inaktiv, seine Salze sind gelb g färbt; in Lösung zeigt es blaue Fluorescenz, ähnlich der des Acridir Auszüge von Peganum Harmala werden übrigens im Orient vielfa zum Rotfärben benutzt.

Das Harmalin, $C_{13}H_{14}N_2O$ ist eine Dihydroverbindung des Harmir $C_{13}H_{12}N_2O$. Durch Oxydationsmittel, am besten durch Kaliumperma ganat wird das Harmalin in Harmin übergeführt.

Als sekundäre Base bildet das Harmalin ein Methylderivat, d *Methylharmalin* (farblose Kryställchen, Schmelzpunkt 162°) und ei Acetylverbindung, das *Acetylharmalin,* Schmelzpunkt 204—205°. D Harmalin ist eine ungesättigte Verbindung; bei der Reduktion m

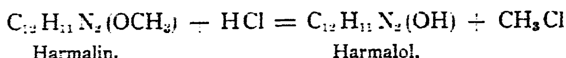
---

1) Goebel, A. **38**, 363.
2) Fritzsche, A. **64**, 360; **68**, 351; **72**, 306; **88**, 327; **92**, 330.
3) O. Fischer und Täuber, B. **18**, 400.
4) O. Fischer, B. **22**, 637; **30**, 2481.

Natrium und Amylalkohol oder mit Zink und Salzsäure werden zwei Wasserstoffatome addiert unter Bildung des *Dihydroharmalins*, $C_{13}H_{16}N_2O$, Schmelzpunkt 199° (sekundäre Base, Monobenzoylverbindung).

Wahrscheinlich enthält das Molekül des Harmalins einen Benzolring. Durch Einwirkung von Salpetersäure und Schwefelsäure entstehen die dem Benzolkern charakteristischen Substitutionsprodukte; Schwefelsäure wirkt in der Hitze sulfurierend ein; rauchende Salpetersäure bildet ein *Nitroharmalin*, $C_{13}H_{13}(NO_2)N_2O$, daneben eine gewisse Menge *Nitroharmin*, das durch weitere Oxydation aus Nitroharmalin entstanden.

Das Harmalin enthält keine *N*-Methylgruppe (Herzig und Meyer[1]), aber eine Methoxylgruppe. Beim Erhitzen des Harmalins mit rauchender Salzsäure auf 140° wird Chlormethyl abgespalten und es entsteht eine Hydroxylverbindung von der Formel $C_{12}H_{12}N_2O$, das *Harmalol:*



$$\underset{\text{Harmalin.}}{C_{12}H_{11}N_2(OCH_3)} + HCl = \underset{\text{Harmalol.}}{C_{12}H_{11}N_2(OH)} + CH_3Cl$$

Das Harmalol (rote Nadeln vom Schmelzpunkt 212°) hat Phenolcharakter.

2. Harmin.

Das Harmin scheidet sich aus alkoholischer Lösung in prismatischen Nadeln ab; es ist in kaltem Alkohol und Äther wenig löslich, fast unlöslich in Wasser. Sein Schmelzpunkt liegt bei 256—257°; es ist sublimierbar; optisch inaktiv. Ebenso wie das Harmalin ist es eine einsäuerige, sekundäre Base (*Methylharmin*, Schmelzpunkt 209°).

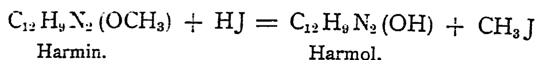
Die Salze des Harmins sind farblos und zeigen in wässeriger Lösung eine schöne, indigblaue Fluorescenz. Die Farblosigkeit der Harminsalze im Gegensatz zu der Gelbfärbung der Harmalinsalze ist insofern auffallend, als die meisten gefärbten organischen Verbindungen gerade bei der Reduktion ihr Farbvermögen verlieren.

Die Überführung des Harmins in Harmalin liefs sich bisher nicht ausführen, da die Reduktion des Harmins gleich bis zum oben erwähnten Dihydroharmalin geht, das daher auch *Tetrahydroharmin* genannt wird.

Das Harmin ist wie das Harmalin ein Anisol. Es wird durch Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure unter Abspaltung von Halogenalkyl in ein Phenol von der Formel $C_{12}H_{10}N_2O$, das *Harmol*, übergeführt:

---

[1]) Herzig und Meyer, M. 16, 599.



$$C_{12}H_9N_2(OCH_3) + HJ = C_{12}H_9N_2(OH) + CH_3J$$

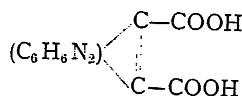
Harmin. Harmol.

Dieses bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 321°. Es löst sic Ätzalkalien und wird aus diesen Lösungen durch Kohlensäure wi gefällt. In der Kalischmelze wird es in eine Säure, $C_{12}H_{10}N_2O_5$, *Harmolsäure*, umgewandelt (Schmelzpunkt 246—247°).

Bei der Oxydation des Harmins oder Harmols mit Chroms in Eisessiglösung entsteht eine zweibasische Säure von der For $C_8H_6N_2(COOH_2)$, die *Harminsäure*. Es werden also bei der Oxyda aus dem Harmin das Methoxyl und zwei Kohlenstoffatome abgespa und zwei andere Kohlenstoffatome in Carboxylgruppen übergef Wahrscheinlich beruht diese Reaktion auf der Verbrennung e Benzolringes:



Harmin.



Harminsäure.

Die Harminsäure krystallisiert aus heifsem Wasser in seid glänzenden Nadeln.

Sie schmilzt bei 345° und geht dabei unter Abgabe zweier Mo küle Kohlensäure in das *Apoharmin*, $C_8H_8N_2$, über.

Die beiden Carboxylguppen stehen an benachbarten Kohlenst atomen (Fluoresceïnbildung); sekundäre Verbindung (*Methylharminsäu*

Das Apoharmin vom Schmelzpunkt 183° ist ebenfalls eine sek däre Base (*Methylapoharmin*, Schmelzpunkt 77—78°); sein Molekul gewicht entspricht der obigen Formel. Bei der Reduktion mit Jo wasserstoff verwandelt es sich in das *Dihydroapoharmin*, $C_8H_{10}N$ durch Einwirkung von Salpetersäure entsteht eine Nitroverbindung.

XIX. Alkaloïde der Aconitumarten.

Die *Aconitum*gattung (Familie der Ranunculaceen) enthält eine ziemliche Anzahl von Alkaloïden, deren Konstitution indes erst wenig erkannt ist.

Die zahlreichen darüber vorhandenen Arbeiten sind vielfach unvollständig und oft sich widersprechend; höchst wahrscheinlich haben oft unreine Verbindungen vorgelegen, die aufserdem noch bei erneuter Untersuchung von anderen Forschern mit anderen Namen bezeichnet wurden.

Die Arbeiten von Wright und Luff[1], die mit dem Jahre 1875 beginnen, die von Dunstan und seinen Mitarbeitern[2], wie von Freund und Beck[3] haben unsere Ansichten darüber etwas geklärt. Sie haben die verwirrende Menge der Aconitalkaloïde mehr auf ihre thatsächliche Zahl zurückgeführt, die einzelnen Alkaloïde schärfer charakterisiert und einige interessante Andeutungen über ihre Konstitution geliefert.

Fast jede der einzelnen Aconitumarten charakterisiert sich durch ein spezielles Alkaloïd.

Aconitum Napellus enthält	1. Aconitin
und	2. Pikroaconitin.
Aconitum Ferox	3. Pseudaconitin.
Aconitum Japonicum Hort.. . . .	4. Japaconitin.
Aconitum heterophyllum Wall. . .	5. Atisin.
Aconitum Lycoctonum L.	6. Lycaconitin
und	7. Mycoctonin.

[1]) Wright und Luff, Soc. **31**, 146; **33**, 151, 324; **35**, 387. B. **8**, 1466; **9**, 1804; **11**, 349, 1267; **12**, 1215.

[2]) Dunstan und Ince, Soc. **59**, 271; Dunstan und Umney, Soc. **61**, 385; Dunstan und Pafsmore, Soc. **61**, 395; Dunstan und Carr, Soc. **63**, 991; **65**, 176, 290; **67**, 459. B. **27**, 664; **28**, 1379; *Cheminal news*, **72**, 59; Dunstan und Harrisson, Soc. **63**, 443; **65**, 174.

[3]) Freund und Beck. B. **27**, 433, 720; **28**, 192, 2537.

Alle diese Aconitalkaloïde sind Ester, die sich durch Alkali oder Mineralsäuren in eine hydroxylhaltige Base und in ein oder mehrere Säuren spalten lassen.

Die Alkaloïde der Aconitarten sind in der Pflanze an die Aconitsäure gebunden, die auch in mehreren anderen Pflanzen vorkommt.

1. Aconitin.

Im Jahre 1833 wurde von Geiger und Hesse[1]) in der Wurzel und in den Blättern von Aconitum Napellus *(blauer Eisenhut)* als wirksames Prinzip das Aconitin aufgefunden. Unter diesem Namen findet es sich im Handel; es stellt aber keine einheitliche Substanz vor. Wright und Luff zeigten nämlich, daſs das amorphe Handelsaconitin ein Gemisch von mindestens zwei verschiedenen Basen wäre, von denen die eine krystallisierte Base den Namen „Aconitin" behielt, während die amorphe „Pikroaconitin" genannt wurde.

Die Zusammensetzung des krystallisierten Aconitins ist noch nicht endgültig festgelegt. Die beiden wahrscheinlichsten Formeln für dasselbe sind $C_{33}H_{45}NO_{12}$ (Dunstan) und $C_{34}H_{47}NO_{11}$ (Freund und Beck).

Das Aconitin krystallisiert aus einem Gemisch von Alkohol und Äther in Prismen, deren Schmelzpunkt mit der Schnelligkeit des Erhitzens etwas variiert, 189—190° (Dunstan), 197—198° (Freund und Beck). Es ist fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Benzol, Alkohol und Chloroform, schwerer in Äther. Die alkoholische Lösung der Base ist rechtsdrehend. Die salzsauren und bromwasserstoffsauren Salze sind in wässeriger Lösung linksdrehend. Das Aconitin schmeckt scharf und sehr bitter. Es bringt auf der Zunge ein eigentümliches Prickeln hervor, reizt stark die Schleimhäute und ist eines der giftigsten Alkaloïde.

Seine Reaktion ist schwach alkalisch; es ist eine tertiäre Base. Es enthält vier Methoxylgruppen und wahrscheinlich drei Hydroxyle (Ehrenberg und Purfürst[2])).

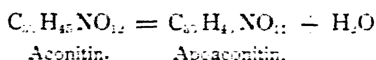
Die Halogene wirken auf Aconitin substituierend ein (Jürgens[3])).

Beim Erhitzen für sich oder durch Kochen mit Wasser, verdünnten Säuren oder alkoholischer Kalilauge erleidet das Aconitin einen stufenweisen Abbau:

1. Beim Kochen mit einer 5%igen Schwefelsäure oder besser noch mit einer gesättigten Weinsäurelösung verliert das Aconitin die Ele-

[1]) Geiger und Hesse, A. 7, 276.
[2]) Ehrenberg und Purfürst, J. pr. 45, 604.
[3]) Jürgens, J. 1885, 1722.

mente eines Moleküls Wasser und geht in das *Apoaconitin* über (Wright und Luff):



$$C_{33}H_{45}NO_{12} = C_{33}H_{43}NO_{11} + H_2O$$

Aconitin. Apoaconitin.

Essigsäureanhydrid und Benzoësäureanhydrid wirken ähnlich ein, aber die Wasserabspaltung ist dann von einer gleichzeitigen Esterifizierung begleitet, und es entstehen so Monoacetyl- und Monobenzoylapoaconitin.

Das *Apoaconitin* bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 186,5° und ist ebenso giftig wie das Aconitin. Es besitzt nur eine Hydroxylgruppe und steht wohl im folgenden Verhältnis zum Aconitin:

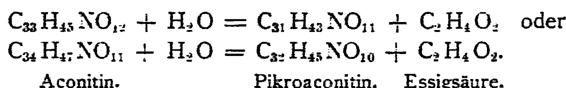


$$(C_{33}H_{42}NO_9)\begin{matrix}-OH\\-OH\\-OH\end{matrix} \qquad (C_{33}H_{42}NO_9)\begin{matrix}=O\\-OH\end{matrix}$$

Aconitin. Apoaconitin.

Dunstan und Passmore geben an das Aconitin durch Wasserzuführung aus dem Apoaconitin wieder zurück erhalten zu haben.

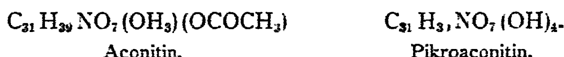
2. Durch Erhitzen des Aconitins mit Wasser auf 120—130° oder durch Behandlung desselben mit alkoholischem Kali oder schwacher Bromwasserstoffsäure erleidet das Aconitinmolekül eine Spaltung, indem es verseift wird und sich in *Pikroaconitin* und Essigsäure zersetzt (Ehrenberg und Purfürst, Dunstan und Carr, Freund und Beck):



$$C_{33}H_{45}NO_{12} + H_2O = C_{31}H_{43}NO_{11} + C_2H_4O_2 \quad \text{oder}$$
$$C_{34}H_{47}NO_{11} + H_2O = C_{32}H_{45}NO_{10} + C_2H_4O_2.$$

Aconitin. Pikroaconitin. Essigsäure.

Das Aconitin ist also der Essigäther des Pikroaconitins:

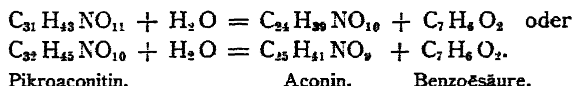


$$C_{31}H_{39}NO_7(OH_3)(OCOCH_3) \qquad C_{31}H_{39}NO_7(OH)_4.$$

Aconitin. Pikroaconitin.

Die Regenerierung des Aconitins durch Acetylieren des Pikroaconitins liefs sich bisher nicht ausführen.

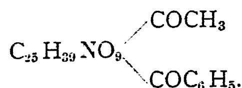
Das Pikroaconitin läfst sich noch weiter verseifen und zwar durch Erhitzen mit Wasser auf 140—145°, mit Alkalien oder mit Mineralsäuren. Hierdurch tritt eine Spaltung ein in *Aconin* und *Benzoësäure* (Wright und Luff, Freund und Beck, Dunstan und Ince).



$$C_{31}H_{43}NO_{11} + H_2O = C_{24}H_{39}NO_{10} + C_7H_6O_2 \quad \text{oder}$$
$$C_{32}H_{45}NO_{10} + H_2O = C_{25}H_{41}NO_9 + C_7H_6O_2.$$

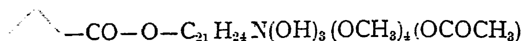
Pikroaconitin. Aconin. Benzoësäure.

Das Aconitin ist also *Acetylbenzoylaconin*,



$$C_{25}H_{39}NO_9 \begin{cases} COCH_3 \\ COC_6H_5. \end{cases}$$

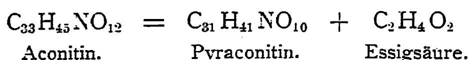
Unter unserer obigen Voraussetzung, dafs diese letztere Base vier Methoxyle und drei Hydroxyle enthält, läfst sich das komplizierte Aconitinmolekül folgendermafsen auflösen:



$$—CO—O—C_{21}H_{24}N(OH)_3(OCH_3)_4(OCOCH_3)$$

Aconitin.

3. Beim Erhitzen des Aconitins oder seiner Salze über den Schmelzpunkt tritt nach Dunstan und Carr Zersetzung ein in *Pyraconitin* und *Essigsäure*:



$$C_{33}H_{45}NO_{12} = C_{31}H_{41}NO_{10} + C_2H_4O_2$$

Aconitin. Pyraconitin. Essigsäure.

Diese letztere Base bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 167,5°, ist linksdrehend in saurer Lösung und ungiftig. Durch Einwirkung von Acetylchlorid entsteht ein Triacetylderivat.

2. Pikroaconitin.

$C_{31}H_{43}NO_{11}$ nach Dunstan, $C_{32}H_{45}NO_{10}$ nach Freund und Beck. Dieses zweite Alkaloïd des blauen Eisenhutes ist amorph, sehr bitter, aber ungiftig; es schmilzt bei 125° unter Zersetzung; schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol; in neutraler Lösung ist es rechtsdrehend, in saurer linksdrehend.

Wir sahen schon oben, dafs bei der Verseifung des Aconitins das Pikroaconitin ein *Zwischenprodukt* vorstellt, das weiterhin durch Einwirkung alkoholischen Kalis in Aconin und Benzoësäure zerfällt. Das Pikroaconitin ist also der Monobenzoësäureester des Aconins.

Es besitzt vier Methoxyl- und vier Hydroxylgruppen; Acetylchlorid wandelt es bei 100° in eine Tetracetylverbindung um, die aber nicht, wie man vermuten könnte, mit dem Triacetylaconitin identisch ist.

Aconin. $C_{24}H_{39}NO_{10}$ oder $C_{25}H_{41}NO_9$. — Ein zerfliefslicher Firnis, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Schmelzpunkt 132°, sehr bitter und ungiftig. Rechtsdrehend in neutraler Lösung, linksdrehend in saurer. Reduziert beim Kochen ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung. Wird von Salpetersäure nicht angegriffen.

Das Aconin enthält vier Methoxyle und fünf Hydroxyle; indessen entsteht mit Benzoesäureanhydrid nur eine Dibenzoylverbindung und mit Acetylchlorid nur eine Tetracetylverbindung (Dunstan und Carr).

Über die Verknüpfung der Kohlenstoffatome, über etwaige Ringsysteme im Aconinmolekül weifs man noch sehr wenig. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat hat man bisher nur Oxalsäure erhalten. Ehrenberg und Purfürst haben bei der Destillation der Basen mit Barythydrat aufser Kohlenwasserstoffen der Fettreihe noch Methylamin und eine Base vom Siedepunkt 237—240° erhalten, die anscheinend Chinolin oder Tetrahydrochinolin ist.

Aufser dem Aconitin und Pikroaconitin finden sich im Aconitum Napellus noch einige andere Alkaloïde, die aber sehr wahrscheinlich mit einem oder dem anderen der eingangs erwähnten Aconitum-Alkaloïde identisch sind, wie das *Aconellin* von T. und H. Smith[1]), das *Napellin* von Morson[2]), das *Acolyctin* von Hübschmann[3]), das *Isoaconitin* von Dunstan und Umney.

3. Pseudaconitin.

Das Pseudaconitin findet sich neben wenig Aconitin und einer etwas gröfseren Menge amorpher Basen als krystallisierte Verbindung im *Aconitum Ferox* Wall. Es wurde früher im nicht reinen Zustand unter verschiedenen Namen von Wiggers, Ludwig, Flückiger und Hübschmann beschrieben, aber erst im Jahre 1878 von Wright und Luff[4]) als reine Verbindung abgeschieden. Sie gaben ihrem Alkaloïd den Namen Pseudaconitin und bestimmten seine Zusammensetzung als $C_{36}H_{49}NO_{12}$.

Das Pseudaconitin krystallisiert in Prismen (Pope[5])) mit einem Molekül Krystallwasser und schmilzt wasserfrei bei 201° (Dunstan und Carr), 210—212° (Freund und Niederhofheim[6])); in Wasser ist es fast unlöslich, ziemlich schwer löslich in Äther, leicht löslich in Alkohol und Chloroform. Es ist noch giftiger als das Aconitin und schmeckt brennend; in neutraler Lösung ist es rechtsdrehend, in saurer linksdrehend. In seinem Verhalten gleicht es sehr dem Aconitin (Wright und Luff, Freund und Niederhofheim, Dunstan und Carr[7])).

---

1) T. und H. Smith, *Pharmaceutical Journal*, (2), **5**, 317.
2) Morson, *Annalen der Physik und Chemie*, **42**, 175.
3) Hübschmann, J. **1857**, 416; **1866**, 483.
4) Wright und Luff, Soc. **33**, 151, 330.
5) Pope, Z. Krystall. **31**, 116, London.
6) Freund und Niederhofheim, B. **29**, 852.
7) Dunstan und Carr, *Chemical News*, **72**, 59; *Chemiker-Zeitung*, **19**, 1373.

Beim Erhitzen mit Wasser auf 135° erfährt das Pseudaconitin eine Spaltung in *Pikropseudaconitin* und *Essigsäure*:

$$C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O = C_{34}H_{47}NO_{11} + C_2H_4O_2$$

Pseudaconitin. Pikropseudaconitin. Essigsäure.

Das Pikropseudaconitin krystallisiert aus Äther mit einem Molekül Wasser; es ist linksdrehend, schmilzt bei 210° (Freund und Niederhofheim), ist fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther und ungiftig.

Durch alkoholische Natronlösung bei 100° wird das Pseudaconitin in *Veratrumsäure* (S. 366), *Pseudaconin* und Essigsäure gespalten.

$$C_{36}H_{49}NO_{12} + 2H_2O = C_{25}H_{33}NO_8 + C_9H_{10}O_4 + C_2H_4O_2$$

Pseudaconitin. Pseudaconin. Veratrumsäure. Essigsäure

Das *Pseudaconin* ist ein gelber Firnis, hygroskopisch, schmilzt unter 100°, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther. Es reagiert stark alkalisch, reduziert Silberlösungen und enthält vier Methoxylgruppen; rechtsdrehend, von bitterem Geschmack.

Durch Einwirkung von verdünnten Mineralsäuren oder von Weinsäure wird das Pseudaconitin unter Wasseraustritt in *Apopseudaconitin* übergeführt:

$$C_{36}H_{49}NO_{12} = C_{36}H_{47}NO_{11} + H_2O$$

Pseudaconitin. Apopseudaconitin.

Dieses krystallisiert mit einem Molekül Wasser in Nadeln vom Schmelzpunkt 102—103°. Es bildet eine Monoacetyl- und eine Monobenzoylverbindung, besitzt also nur ein Hydroxyl, woraus für das Pseudaconitin das Vorhandensein zweier Hydroxylgruppen folgt.

Durch Einwirkung von alkoholischem Kali bei 140° wird das Pseudaconitin (sowie das Apopseudaconitin) in *Apopseudaconin*, Veratrumsäure und Essigsäure gespalten:

$$C_{36}H_{49}NO_{12} + 2H_2O = C_{25}H_{37}NO_7 + C_9H_{10}O_4 + C_2H_4O_2 + H_2O$$

Pseudaconitin. Apopseudaconin. Veratrumsäure. Essigsäure.

Das Apopseudaconin verhält sich dem Pseudaconin sehr ähnlich; es enthält zwei Hydroxylgruppen und bildet mit Essigsäure- und Benzoësäureanhydrid Diacetyl- und Dibenzoylverbindungen.

Durch alle diese Reaktionen erweist sich das Pseudaconitin als *Acetylveratrylpseudaconin*, $C_{25}H_{37}NO_8 < \begin{matrix} COCH_3 \\ COC_6H_3(OCH_3)_2 \end{matrix}$

$$(CH_3O)_2C_6H_3—CO—O—C_{21}H_{28}N(OH)_2(OCH_3)_4(OCOCH_3)$$

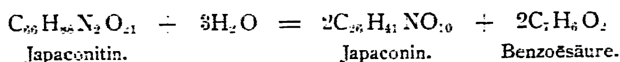
(Benzolring mit zwei CH_3O-Gruppen.)

Pseudaconitin.

Das dem Pseudaconitin zu Grunde liegende Pseudaconin scheint demnach die Anhydridverbindung des aus dem Aconitin analog entstehenden Aconins zu sein.

4. Japaconitin.

Wright und Luff[1] gewannen aus der Wurzel des japanischen Aconits (*Aconitum japonicum* Hort.) ein Alkaloïd, das sie Japaconitin nannten, von der Formel $C_{66}H_{88}N_2O_{21}$; Krystalle vom Schmelzpunkt 185—186°; bildet eine Tetrabenzoylverbindung; durch alkoholisches Kali wird es gespalten in das amorphe *Japaconin* (gleicht sehr dem Aconin) und *Benzoësäure*:



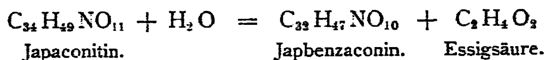
$$C_{66}H_{88}N_2O_{21} + 3H_2O = 2C_{26}H_{41}NO_{10} + 2C_7H_6O_2$$

Japaconitin. Japaconin. Benzoësäure.

Mandelin[2] und Freund und Beck halten das Japaconitin identisch mit dem Aconitin. In neuerer Zeit sprechen sich dagegen Dunstan und Read[3] für die Existenz eines Japaconitins aus, nur dafs sie demselben eine andere Zusammensetzung und andere Eigenschaften wie dem von Wright und Luff aufgefundenen zuerteilen.

Sie geben dem Japaconitin die Formel $C_{34}H_{49}NO_{11}$; Schmelzpunkt 204,5° (korr.); enthält eine Acetyl-, eine Benzoyl- und vier Methoxylgruppen, liefert gut krystallisierte Salze. Die freie Base ist rechtsdrehend, die Salze dagegen linksdrehend; das Drehungsvermögen des Japaconitins ist gröfser als das des Aconitins, wodurch sich die beiden Basen charakteristisch von einander unterscheiden sollen.

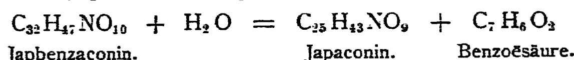
Durch Verseifung des Japaconitins entsteht zuerst *Japbenzaconin* (Krystalle, Schmelzpunkt 182—183°) und Essigsäure:



$$C_{34}H_{49}NO_{11} + H_2O = C_{32}H_{47}NO_{10} + C_2H_4O_2$$

Japaconitin. Japbenzaconin. Essigsäure.

und weiterhin *Japaconin* (amorph) und Benzoësäure:



$$C_{32}H_{47}NO_{10} + H_2O = C_{25}H_{43}NO_9 + C_7H_6O_2$$

Japbenzaconin. Japaconin. Benzoësäure.

Beim Schmelzen des Japaconitins entsteht neben Essigsäure das *Pyrojapaconitin*, $C_{32}H_{45}NO_9$ *(Apojapbenzaconin)*, das sich analog den Aconitinverbindungen weiterhin in *Pyrojapaconin*, $C_{25}H_{41}NO_8$ *(Apojapaconin)* (amorph) und Benzoësäure spalten läfst.

---

[1]) Wright und Luff, Soc **35**, 387.
[2]) Mandelin, A. Pharm. **223**, 97, 129, 161.
[3]) Dunstan und Read, Soc. **77**, 45.

5. Atisin.

$C_{22}H_{31}NO_2$. — Findet sich nach den Angaben von Jowett[1]) in der Wurzel von *Aconitum heterophyllum* Wall., amorpher Firnis, wenig löslich in Wasser, leichter löslich in organischen Solventien. Nicht giftig. Die freie Base ist linksdrehend, die Salze rechtsdrehend.

6. Lycaconitin und 7. Mycoctonin.

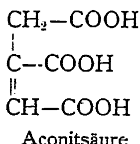
Dragendorff und Spohn[2]) fanden in der Wurzel von *Aconitum Lycoctonum* das Lycaconitin, $C_{27}H_{34}N_2O_6 + 2H_2O$ und das Mycoctonin, $C_{27}H_{30}N_2O_8 + 5H_2O$. Bei der Verseifung entsteht aus beiden Alkaloïden das *Lycaconin*, $C_{32}H_{50}N_4O_8$, die krystallisierte *Lycoctoninsäure*, $C_{17}H_{18}N_2O_7$ und eine Dioxybenzoësäure.

Hübschmann[3]) hat aus derselben Aconitumwurzel zwei Alkaloïde, das *Acolyctin* und das *Lycoctonin* gewonnen, die aber Wright mit dem Aconin und Pseudaconin für identisch hält.

Aconitsäure.

Die *Aconitsäure*, an die alle oben erwähnten Alkaloïde in der Pflanze gebunden sind, wurde im Jahre 1828 von Peschier[4]) aus dem Eisenhut gewonnen und hat sich inzwischen noch in mehreren anderen Pflanzen aufgefunden.

Die Aconitsäure, $C_6H_6O_6$ ist eine dreibasische Säure. Ihre Konstitution:



Aconitsäure

geht aus folgenden Reaktionen hervor (Crasso[5]), Dessaignes[6]), Dahlström[7])).

1. Sie zersetzt sich beim Erhitzen bis zu ihrem Schmelzpunkt (187—188°) in *Itaconsäureanhydrid* und Kohlensäure.

---

1) Jowett, Soc. **69**, 1518.
2) Dragendorff und Spohn, *Pharmazeutische Zeitschrift für Russland*, **23**, 313.
3) Hübschmann, J. **1866**, 483.
4) Peschier, *Trommsdorf's Journal der Pharmazie*, **5**, 1, 93; **8**, 1, 266.
5) Crasso, A. **34**, 56.
6) Dessaignes, C. r. **31**, 342; **42**, 494, 524; **55**, 510.
7) Dahlström, J. pr. 14, 355.

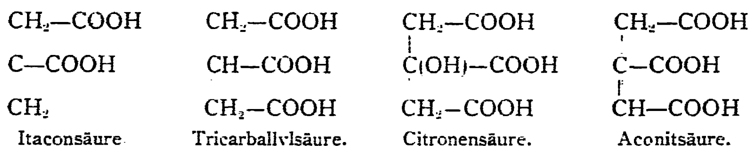
2. Bei der Reduktion mit Natriumamalgam geht sie in *Tricarballylsäure* über.

3. Sie verbindet sich mit einem Molekül Bromwasserstoffsäure zur *Bromtricarballylsäure*, $C_6H_7BrO_6$ und mit 3 Atomen Brom zur *Tribromtricarballylsäure* (Guinochet[1]).

4. Sie vereinigt sich mit unterchloriger Säure zur *Chlorcitronensäure.*

5. Sie entsteht schliefslich aus der Citronensäure durch Wasserabspaltung — beim raschen Erhitzen für sich, durch Einwirkung von Salzsäure und Jodwasserstoffsäure oder von Phosphortrichlorid.

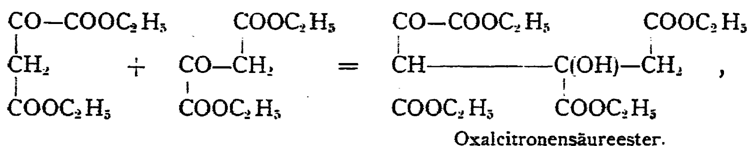
Der Zusammenhang der Aconitsäure mit der Itaconsäure, der Tricarballylsäure und Citronensäure ist aus folgenden Formeln leicht ersichtlich:



Itaconsäure. Tricarballylsäure. Citronensäure. Aconitsäure.

Aus neuerer Zeit stammen mehrere Synthesen (Lovén[2]), Buchner[3]), Claisen und Hori[4]), Conrad[5])), die alle auch die Richtigkeit der oben angegebenen Aconitsäureformel beweisen. Wir wollen hier nur die besonders durchsichtige Aconitsäuresynthese von Claisen und Hori besprechen.

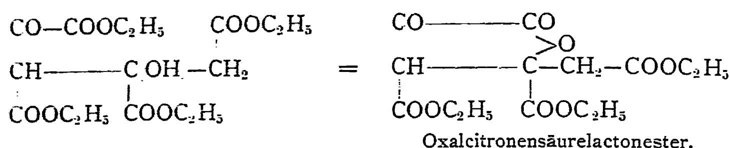
Diese geht aus vom Essigäther und Oxaläther, die sich in Gegenwart von Natriumäthylat zum Oxalessigester verbinden (W. Wislicenus[6])). Durch Behandlung dieses mit dem als Kondensationsmittel wirkenden Kaliumacetat entsteht der *Oxalcitronensäureester* (Wislicenus und Beckh[7])):



Oxalcitronensäureester.

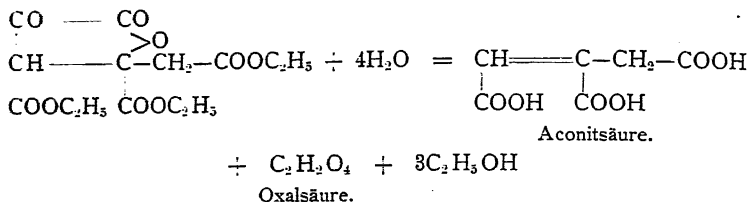
[1]) Guinochet, C. r. **108**, 300.
[2]) Lovén, B. **22**, 3053.
[3]) Buchner, B. **22**, 2929.
[4]) Claisen und Hori, B. **24**, 120.
[5]) Conrad, B. **32**, 1005.
[6]) W. Wislicenus, A. **246**, 315.
[7]) Wislicenus und Beckh, A. **295**, 339.

der weiterhin unter Austritt von Alkohol Oxalylcitronensäurelactonester bildet:



Oxalcitronensäurelactonester.

Beim Erwärmen mit alkoholischem Kali zerfällt dieser Letztere in Aconitsäure und Oxalsäure:



Aconitsäure.

Oxalsäure.

Es ist bemerkenswert, dafs bei dieser Synthese die Aconitsäure von der Essigsäure und der Oxalsäure aus aufgebaut wird, ein Vorgang, der die pflanzenphysiologische Bildung der Aconitsäure leicht verstehen läfst, besonders da wir das Vorkommen der Essigsäure bei den Aconitumalkaloïden stets beobachtet haben.

XX. Alkaloïde der Veratrumarten.

Von den zahlreichen, die Gattung Veratrum bildenden Arten sind besonders Veratrum Sabadilla und Veratrum album wegen ihres Alkaloïdgehaltes hervorzuheben.

A. Alkaloïde des Sabadillsamens.

Das Veratrin, das wirksame Prinzip des Sabadillsamens, *Veratrum Sabadilla* Retz. Syn. *Sabadilla officinalis* Brandt (Familie der Melanthioideen) wurde im Jahre 1818 von Meifsner [1] und von Pelletier und Caventou [2] isoliert. Das „käufliche Veratrin" ist ein weifses, amorphes Pulver, das gegen 150° schmilzt. Indessen ist es keine einheitliche Substanz, sondern wie aus den Arbeiten von Schmidt und Köppen [3], Wright und Luff [4] und Bosetti [5] hervorgeht, ist dieses Veratrin ein Gemisch und enthält mindestens drei verschiedene gut charakterisierte Alkaloïde:

1. das *krystallisierte Veratrin* (Cevadin) $C_{32}H_{49}NO_9$
2. das *Veratridin* (amorphes Veratrin) . $C_{37}H_{53}NO_{11}$
3. das *Sabadillin* (Cevadillin) . . . . $C_{34}H_{53}NO_8$.

Zu diesen kann man noch zwei in neuerer Zeit von Merck [6]) aufgefundene Basen hinzufügen, das *Sabadin*, $C_{29}H_{51}NO_8$ und das *Sabadinin*, $C_{27}H_{45}NO_8$, die indessen noch unvollständig untersucht sind (Allen [7])).

Aus 10 kg Sabadillsamenkörnern konnten Wright und Luff [4]) 60—70 g basische Verbindungen gewinnen und daraus 8—9 g reines krystallisiertes Veratrin, 5—6 g Veratridin und 2—3 g Sabadillin.

---

1) Meifsner, *Schweiggers Journal für Chemie und Physik*, **25**, 377.
2) Pelletier und Caventou, A. ch. (2) **14**, 69.
3) Schmidt und Köppen, B. **9**, 1115.
4) Wright und Luff, Soc. **33**, 338.
5) Bosetti, A. Pharm. **221**, 81.
6) Merck, A. Pharm. **229**, 164.
7) Allen, *Pharmaceutical Journal*, **1896**, 146.

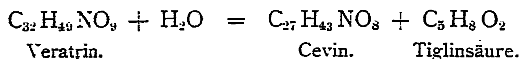
Die Alkaloïde sind in der Pflanze an *Cevadinsäure* (Pelletier und Caventou[2]), die sehr wahrscheinlich mit der *Tiglinsäure* identisch ist und an die *Veratrumsäure* gebunden.

1. Krystallisiertes Veratrin.

Dieses Veratrin, $C_{32}H_{49}NO_9$ wurde besonders von Merck[1]), Bosetti, Wright und Luff untersucht und ist meistens unter dem Namen „Cevadin" bekannt. Es krystallisiert aus Alkohol mit einem Molekül des Lösungsmittels (Freund und Schwarz[2])) in Nädelchen, die nach dem Trocknen bei 205° schmelzen. In heifsem Wasser und in Alkalien ist es unlöslich, wenig löslich in Äther, leicht löslich in Alkohol. Optisch inaktiv (Buignet[3])).

Das Veratrin schmeckt scharf und brennend; es ist geruchlos, aber es reizt, auf die Nasenschleimhaut gebracht, in intensivster Weise zum Niesen. Es ist ein heftiges Brechmittel und in gröfserer Dosis eines der furchtbarsten Starrkrampfgifte.

Das Cevadin enthält keine Methoxyl- und keine *N*-Methylgruppe und ist eine tertiäre Base; es addiert zwei und vier Atome Brom; dabei scheint das Brom in geringer Menge auch substituierend einzuwirken (Ahrens[4]). Das Cevadin wird durch alkoholische Kalilauge in *Cevin* und *Tiglinsäure* (Methylcrotonsäure) gespalten (Wright und Luff):



$$C_{32}H_{49}NO_9 + H_2O = C_{27}H_{43}NO_8 + C_5H_8O_2$$

Veratrin. Cevin. Tiglinsäure.

Das *Cevin* $C_{27}H_{43}NO_8$ krystallisiert mit 3½ Molekülen Krystallwasser, sintert beim Erhitzen zusammen und verwandelt sich in ein durchsichtiges Harz (Freund und Schwarz); löslich in verdünnten Säuren und in überschüssigen Ätzalkalien, mit denen es Salze bildet. Das Cevin ist weniger giftig als das Cevadin.

Bosetti, Ahrens, Stransky[5]) haben auch die leichte Verseifbarkeit des Veratrins unter dem Einflufs von Alkalien (Ätzalkali, Ammoniak, Barythydrat) und auch schon von Wasser bei 200° beobachtet, aber sie fanden dabei, dafs das saure Spaltungsprodukt *Angelicasäure* sei, und dafs sich diese erst im Laufe ihrer Bearbeitung in ihre isomere Verbindung, die Tiglinsäure umlagert; Freund und Schwarz beobachteten bei der Spaltung des Cevadins ein Gemisch dieser beiden Säuren.

---

1) Merck, A. **95**, 200.
2) Freund und Schwarz, B. **32**, 800.
3) Buignet, J. **1861**, 49.
4) Ahrens, B **23**, 2700.
5) Stransky, M. **11**, 482.

Bei der Oxydation des Veratrins mittelst Chromsäure entsteht Acetaldehyd, während Kaliumpermanganat das Cevadin bis zur Essigsäure und Oxalsäure oxydiert.

Bei der trockenen Destillation des Veratrins soll nach Ahrens Tiglinsäure und β-Picolin entstehen, welch letzteres aber hierbei von anderer Seite nicht gefunden werden konnte; beim Erhitzen des Alkaloïds mit Kalk entsteht nach demselben Autor β-Picolin, β-Pipecolin und ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, C_4H_8, den er als *Isobutylen*, $(CH_3)_2{=}C{=}CH_2$, ansieht, der aber nach der Konstitution der Tiglinsäure symmetrisches Butylen, $CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_3$ sein dürfte.

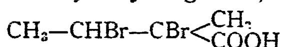
Angelicasäure und Tiglinsäure. — Diese beiden Säuren, die man in einer grofsen Zahl von Pflanzen angetroffen hat, haben die Formel $C_5H_8O_2$ und sind mit einander stereoisomer.

Die *Angelicasäure* krystallisiert in Prismen vom Schmelzpunkt 45,5° und siedet bei 185°. Beim längeren Kochen wandelt sie sich in die Tiglinsäure um, auch konzentrierte Schwefelsäure wirkt bei 100° in derselben Weise.

Die *Tiglinsäure* zeigt sich in tafelförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 64.5° und Siedepunkt 198.5°.

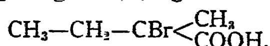
Die Konstitution dieser beiden Säuren $CH_3{-}CH{=}C{<}^{CH_3}_{COOH}$ wurde durch folgende Reaktionen bestimmt:

1. Aus beiden Säuren entsteht durch Bromaddition dieselbe *Dibromvaleriansäure* (*Dibrom-Methylaethylessigsäure*),



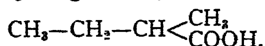
$$CH_3{-}CHBr{-}CBr{<}^{CH_3}_{COOH}$$

und durch Addition von Bromwasserstoffsäure dieselbe *Bromvaleriansäure* (*Brom-Methylaethylessigsäure*) (Pagenstecher[1]):



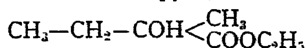
$$CH_3{-}CH_2{-}CBr{<}^{CH_3}_{COOH}.$$

2. Alle beiden Säuren geben bei der Reduktion ein und dieselbe *Valeriansäure* (*Methylaethylessigsäure*) (Schmidt und Berendes[2]):



$$CH_3{-}CH_2{-}CH{<}^{CH_3}_{COOH}.$$

3. Der Tiglinsäureester entsteht bei der Einwirkung von Phosphortrichlorid auf den *Methylaethyloxyessigsäureaethylester* (*Aethomethoxalsäureaethylester*) (Frankland und Duppa[3]):

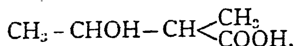


$$CH_3{-}CH_2{-}COH{<}^{CH_3}_{COOC_2H_5}$$

---

[1]) Pagenstecher, A. **195**, 109.
[2]) Schmidt und Berendes, A. **191**, 94.
[3]) Frankland und Duppa, Soc. (2) **3**, 133; A. **136**, 9.

4. Die Tiglinsäure bildet sich ferner bei der Destillation der α-Methyl-β-Oxybuttsäure (Rohrbeck [1]):

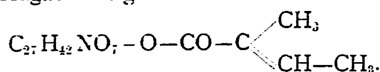


$$CH_3-CHOH-CH<^{CH_3}_{COOH}.$$

Dieses ganze Verhalten verbietet uns, zwei *verschiedene* Konstitutionsformeln für die beiden isomeren Säuren aufzustellen; es sind vielmehr stereoisomere Verbindungen, beide sind als *γ-Methylcrotonsäure* $CH_3-CH=C<^{CH_3}_{COOH}$ zu betrachten.

Ihre Stereoisomerie ist etwa in derselben Art, wie die der *Maleïnsäure und Fumarsäure*.

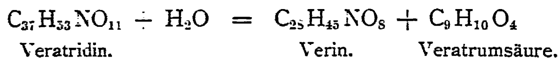
Die Veratrinformel läſst sich also nach diesen allerdings noch recht unvollständigen Angaben folgendermaſsen auflösen:



$$C_{27}H_{42}NO_7-O-CO-C<^{CH_3}_{CH-CH_3}.$$

2. Veratridin.

$C_{37}H_{53}NO_{11}$. (Wright und Luff [2]). Es wurde im Jahre 1876 von Schmidt und Köppen [3]) isoliert. Amorph, Schmelzpunkt 180°, in Wasser ziemlich löslich. Durch Kochen mit alkoholischem Natron wird es in *Verin und Veratrumsäure* gespalten.



$$\underset{\text{Veratridin.}}{C_{37}H_{53}NO_{11}} + H_2O = \underset{\text{Verin.}}{C_{28}H_{45}NO_8} + \underset{\text{Veratrumsäure.}}{C_9H_{10}O_4}$$

Das *Verin* $C_{28}H_{45}NO_8$ bildet eine gelbe amorphe Verbindung, Schmelzpunkt 180°. Es ist dem Cevin sehr ähnlich, dessen höheres Homologes es nach Wright und Luff ist; möglicherweise sind die beiden Basen aber auch identisch mit einander.

Die **Veratrumsäure** $C_9H_{10}O_4$. — Sie bildet sich nicht allein bei der Zersetzung des Veratridins, sondern auch aus mehreren anderen Alkaloïden (Papaverin, Berberin, Pseudaconitin).

Die Veratrumsäure findet sich in kleinen Mengen im Sabadillsamen, wo sie 1839 von E. Merck [4]) entdeckt wurde.

Sie ist in heiſsem Wasser ziemlich löslich und scheidet sich daraus wieder beim Erkalten fast ganz ab. Man erhält sie auf diese Weise mit einem Molekül Krystallwasser in Form von Prismen; Schmelzpunkt 181°. In Alkohol und Äther ist sie sehr löslich.

---

[1]) Rohrbeck, A. **188**, 235.
[2]) Wright und Luff, Soc. **33**, 353.
[3]) Schmidt und Köppen, B. **9**, 1115.
[4]) E. Merck, A. **29**, 188.

Die Veratrumsäure ist als *Protocatechusäuredimethylester* (*3,4-Dimethoxybenzoësäure*) anzusehen:

CH_3O-  $-COOH$

CH_3O- 

Veratrumsäure.

Die Richtigkeit dieser Formel wird durch folgende drei Reaktionen der Veratrumsäure bewiesen:

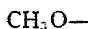
1. Sie geht in der Kalischmelze oder durch Jodwasserstoffsäureeinwirkung bei 160° in Protocatechusäure über (Körner[1]).

2. Bei der Destillation mit Baryt bildet sie das Dimethylbrenzcatechin (*Veratrol*) (Merck[2]).

3. Die Veratrumsäure entsteht durch Esterifizierung der Protocatechusäure und ihrer beiden Monomethylester, (der *Vanillinsäure* und der *Isovanillinsäure*) mit Jodmethyl und Ätzkali (Kölle[3])).

Das Veratridin ist also *Veratrylverin*:

CH_3O-  $-CO-O-C_{25}H_{44}NO_7$.

CH_3O- 

Ein von Bosetti als Veratridin $C_{32}H_{49}NO_9$ bezeichnetes Sabadill-Alkaloïd ist offenbar mit dem hier besprochenen Veratridin nicht identisch.

3. Sabadillin.

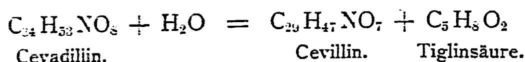
Diese Base wurde im Jahre 1834 von Couerbe[4]) aus dem käuflichen Veratrin gewonnen.

Nach den Angaben von Couerbe besitzt das Sabadillin die Formel $C_{21}H_{27}N_2O_7$; krystallisiert aus Benzol in Nadeln oder in Blättchen, die in Äther unlöslich, dagegen in Alkohol und in heifsem Wasser leicht löslich sind. Das Sabadillin soll weder Niesen verursachen noch brechenerregend wirken.

Wright und Luff haben als *Cevadillin* ein Alkaloïd beschrieben, das sie mit dem Sabadillin von Couerbe als identisch ansehen, obgleich sie es nicht krystallisiert erhalten konnten und ihm auch eine ganz andere

[1]) Körner, B. **9**, 582.
[2]) Merck, A. **108**, 60.
[3]) Kölle, A. **159**, 241.
[4]) Couerbe, A. ch. (2) **52**, 352.

Formel $C_{34}H_{53}NO_8$ beilegen. Durch Kalieinwirkung haben sie es in *Cevillin* und *Tiglinsäure* gespalten:



$$\underset{\text{Cevadillin.}}{C_{34}H_{53}NO_8} + H_2O = \underset{\text{Cevillin.}}{C_{29}H_{47}NO_7} + \underset{\text{Tiglinsäure.}}{C_5H_8O_2}$$

B. Alkaloïde der weifsen Nieswurz.

Die Wurzeln der weifsen Nieswurz (*Veratrum album* L.) und verwandter Arten (*Veratrum viride* Ait. und *Veratrum Lobelianum* (Bernh.) enthalten neben einer geringen Menge Veratrin (Pelletier und Caventou [1])) mehrere Alkaloïde, unter denen die folgenden fünf ziemlich gut charakterisiert erscheinen.

1. Jervin . . . $C_{26}H_{37}NO_3$
2. Rubijervin . . $C_{26}H_{43}NO_2$
3. Pseudojervin . $C_{29}H_{43}NO_7$
4. Protoveratrin . $C_{32}H_{51}NO_{11}$
5. Protoveratridin $C_{26}H_{45}NO_8$

Diese Basen sind in der Pflanze an eine Säure gebunden, die Pelletier und Caventou für Gallussäure hielten, die Weppen [2]) aber als eine besondere Säure ansah; er gab ihr den Namen *Jervasäure* und die Formel $C_{14}H_{10}O_{12} + 2H_2O$. Schmidt [3]) hält diese Säure aber mit der *Chelidonsäure* (S. 19) für identisch.

1. Jervin.

Das Jervin wurde 1837 von Simon [4]) entdeckt. Es krystallisiert aus Alkohol in Prismen, deren Zusammensetzung der Formel $C_{26}H_{37}NO_3 + 2H_2O$ entspricht. Es verliert bei 100° sein Krystallwasser und schmilzt dann bei 238—242° (Salzberger [5])).

In Wasser ist das Jervin fast unlöslich, sehr wenig löslich in Äther, mehr in Alkohol. Es ist ein schwaches Gift und wird durch alkoholisches Kali nicht zerlegt.

2. Rubijervin.

$C_{26}H_{43}NO_2$ (Wright und Luff [6])). Krystalle vom Schmelzpunkt 237° (W. u. L.), 240—246° (S.) ungiftig.

---

[1]) Pelletier und Caventou, A. ch. (2) **14**, 69.
[2]) Weppen, A. Pharm. **202**, 101, 193.
[3]) Schmidt, A. Pharm. **224**, 513.
[4]) Simon, A. ch. (2) **24**, 214.
[5]) Salzberger, A. Pharm. **228**, 462; B. **23**, Ref. 699.
[6]) Wright und Luff, Soc. **35**, 405.

3. Pseudojervin.

$C_{29}H_{43}NO_7$ (Wright und Luff). Krystalle vom Schmelzpunkt 300 bis 307°, in Alkohol wenig löslich, fast unlöslich in Äther. Ungiftig. Wird von alkoholischem Kali nicht zerlegt.

4. Protoveratrin.

$C_{32}H_{51}NO_{11}$ (Salzberger), krystallisiert in Täfelchen, Schmelzpunkt 245—250°, in fast allen Lösungsmitteln schwer löslich; löst sich am besten in Chloroform und heifsem Alkohol. Reizt zum Niesen, sehr giftig.

5. Protoveratridin.

$C_{26}H_{45}NO_8$ (Salzberger). Krystalle, die bei 265° schmelzen; nur in Chloroform und Alkohol löslich. Nicht giftig.

Es mag zum Schlufs hervorgehoben werden, dafs alle Veratrumalkaloïde vom Kohlenstoffgehalt C_{32} bedeutend giftiger sind als diejenigen mit C_{26}. Anscheinend sind diese letzteren die Spaltbasen der ersteren.

XXI. Colchicin.

Im Jahre 1819 gewannen Pelletier und Caventou[1]) aus der Herbs zeitlose, *Colchicum autumnale* L. (Familie der Melanthieen) eine Sub stanz von basischen Eigenschaften, die sie für Veratrin hielten. Geige und Hesse[2]), welche sich im Jahre 1833 mit diesem Körper beschäftigte erkannten aber darin ein neues Alkaloïd, dem sie den Namen „*Colchicin* gaben.

Aus späteren Untersuchungen ergab sich denn aber, dafs Geige und Hesse kein reines Colchicin in Händen gehabt hatten, und ers Hübler[3]) gelang es 1864, das Alkaloïd der Herbstzeitlose in reine Zustande zu isolieren. Später wurde das Colchicin besonders vo Hertel[4]), Bender[5]) und Zeisel[6]) studiert.

Es existiert wahrscheinlich im freien Zustand in allen Teilen de Pflanze, aber vorzugsweise in den Zwiebelknollen (0,2 %) und in de Samen (0,4 %).

Das Colchicin hat nach den eingehenden Untersuchungen vo Zeisel die Formel $C_{22}H_{25}NO_6$; Hübler hatte ihm die Zusammensetzun $C_{17}H_{19}NO_5$ und Hertel und Bender $C_{17}H_{23}NO_6$ gegeben.

Es ist eine amorphe, hellgelbe gummiartige Masse; schmilzt be 145°, löst sich leicht in Wasser und in Alkohol, kaum in Äther; reagie neutral; in wässeriger Lösung linksdrehend. Es hat einen bittere Geschmack; in kleiner Dosis wirkt es purgierend und brechenerregen Seine Wirkung ist ähnlich der des Veratrins, indessen reizt es nich zum Niesen. Unter dem Namen *Colchisal* findet Colchicinsalicylat Ve wendung gegen Gicht (Merck[7])).

---

[1]) Pelletier und Caventou, A. ch. (2) **14**, 69.
[2]) Geiger und Hesse, A. **7**, 274.
[3]) Hübler, A. Pharm. (2) **121**, 193.
[4]) Hertel, *Pharmazeutische Zeitschrift für Russland* **20**, 299.
[5]) Bender, *Pharmazeutische Centralhalle*, **26**, 291.
[6]) Zeisel, M. **4**, 162; **7**, 557; **8**, 870; **9**, 1, 865.
[7]) Merck, Mercks Jahresbericht 1897.

Durch Mineralsäuren wird das Colchicin schon bei gewöhnlicher Temperatur in eine krystallisierte Verbindung übergeführt. Oberlin[1]) der diesen Vorgang zuerst beobachtete, gab dem Reaktionsprodukt den Namen „*Colchicein*". Zeisel bemerkte dann später, dafs sich bei diesem Übergang auch gleichzeitig Methylalkohol bildet, dafs also die Umwandlung des Colchicins in Colchiceïn nach folgender Gleichung vor sich geht:

$$\underset{\text{Colchicin.}}{C_{22}H_{25}NO_6} + H_2O = \underset{\text{Colchiceïn.}}{C_{21}H_{23}NO_6} + CH_3OH$$

Zeisel gelang es auch, das Colchicin durch Erhitzen des Colchiceïns mit Jodmethyl bei Gegenwart von Natriummethylat zu regenerieren; noch einfacher läfst sich diese Veresterung durch Sättigen einer Lösung von Colchiceïn in Methylalkohol mit gasförmiger Salzsäure ausführen. Er zog daraus den Schlufs, dafs das Colchiceïn eine einbasische Säure sei und das Colchicin ihr Methyläther:

Colchiceïn $C_{20}H_{22}NO_4(COOH)$
Colchicin $C_{20}H_{22}NO_4(COOCH_3)$.

Diese Anschauungsweise fand eine Bestätigung in der Thatsache, dafs das Colchicin beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf 100° ein Amid liefert, $C_{20}H_{22}NO_4(CONH_2)$, welches durch alkoholisches Kali in Colchiceïn und Ammoniak gespalten wird.

Das *Colchicein* bildet prismatische Nädelchen, die 1/2 Molekül Krystallwasser einschliefsen; wasserhaltig schmilzt es bei 140°, wasserfrei bei 172°. In Wasser ist es sehr wenig löslich, sehr leicht in Alkohol; in Äther ist es unlöslich. In Säuren löst es sich mit gelber Farbe, auch ist es in Ätzalkalien und kohlensauren Alkalien löslich. Seine Lösungen sind linksdrehend und reagieren neutral. Ungiftig.

Zeisel konnte seine Konstitution in folgenden Punkten aufhellen:

Das Colchicin enthält drei Methoxyl- und eine Acetylgruppe. Mit Salzsäure erhitzt, spaltet es diese letztere in Form von Essigsäure ab, weiterhin die drei Methoxyle als Chlormethyl; so erhält man nacheinander:

die *Trimethylcolchicinsäure*, $C_{15}H_{11}N(OCH_3)_3(COOH)$; Nadeln, Schmelzpunkt 159°,

die *Dimethylcolchicinsäure*, $C_{15}H_{11}N(OCH_3)_2(OH)(COOH)$; Prismen, Schmelzpunkt 141—142° und

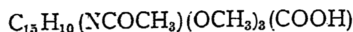
die *Colchicinsäure*, $C_{15}H_{11}N(OH)_3COOH$; braune Flocken.

Der leichte Austritt der Acetylgruppe aus dem Colchiceïn zeigt, dafs diese nicht an einem Kohlenstoffatom gebunden sein kann. Sie

[1]) Oberlin, A. ch. (3) **50**, 108.

kann aber auch nicht an einem der Sauerstoffatome hängen, da diese bereits alle von den Methoxyl- oder Carboxylgruppen beansprucht sind. Die Acetylgruppe muss sich also am Stickstoffatom befinden; das folgt auch aus der Thatsache, dafs die Trimethylcolchicinsäure beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 100° Colchiceïn zurückbildet.

Dieses läfst sich daher weiterhin in folgender Weise auflösen:



$$C_{15}H_{10}(NCOCH_3)(OCH_3)_3(COOH)$$

Colchiceïn.

Im Colchiceïn befindet sich weiterhin am Stickstoff aufser der Acetylgruppe noch ein Wasserstoffatom. Es enthält also die Gruppe $-NH(COCH_3)$, denn wenn man es mit Jodmethyl behandelt, bildet sich zwar in der Hauptsache, wie wir oben gezeigt haben, Colchicin, aber durch Einwirkung zweier Moleküle des Alkylhalogens entsteht gleichzeitig eine kleine Menge einer homologen Verbindung, das *Methylcolchicin*, $C_{23}H_{27}NO_6$. Diese Verbindung, die auch wie das Colchicin amorph ist, wird durch Salzsäure bei 165° unter Abspaltung von Essigsäure, Chlormethyl und Methylamin zersetzt, also ist die im Colchicin eingeführte, zweite Methylgruppe an Stelle eines am Stickstoff befindlichen Wasserstoffatoms getreten.

Durch diese Beobachtung gelangen wir zu folgenden Formeln:

Trimethylcolchicinsäure	$C_{15}H_9(NH_2)(OCH_3)_3(COOH)$
Colchiceïn	$C_{15}H_9(NHCOCH_3)(OCH_3)_3(COOH)$
Colchicin	$C_{15}H_9(NHCOCH_3)(OCH_3)_3(COOCH_3)$.

Hieraus läfst sich strikt folgern, dafs im Colchicin kein Pyridinring vorhanden ist.

XXII. Gruppe des Xanthins.

Wir fassen unter dieser Benennung eine Reihe von sieben Alkaloïden zusammen, die das physiologisch wirksame Prinzip einer Anzahl von Pflanzen bilden, welche heute allgemein wegen ihrer nervenerregenden Wirkung angewandt werden und die sich vornehmlich im Thee, im Kaffee. im Kakao, im Paraguaythee, in der Guarana und in der Kolanufs finden.

Diese sieben Alkaloïde sind:

1. Das Xanthin . . . $C_5H_4N_4O_2$
2. Das Caffeïn . . . $C_8H_{10}N_4O_2$
3. Das Theobromin . $C_7H_8N_4O_2$
4. Das Theophyllin . $C_7H_8N_4O_2$
5. Das Hypoxanthin . $C_5H_4N_4O$
6. Das Guanin . . . $C_5H_5N_5O$
7. Das Adenin . . . $C_5H_5N_5$.

Die Xanthinbasen kommen nun in folgender Verteilung im Pflanzenreiche vor:

Die Theeblätter enthalten die ganze Reihe dieser Alkaloïde mit Ausnahme des Theobromins und des Guanins; die gröfste Menge bildet darin das Caffeïn (2—2,5 %).

Die Kakaosamen sind durch ihren Gehalt an Theobromin charakterisiert (1—4 %); aufserdem ist noch eine kleine Menge Caffeïn darin enthalten.

Das Caffeïn findet sich als einziges Alkaloïd in den Samen (0,5—2,2 %) und den Blättern (1,3 %) des Kaffeebaumes, im Paraguaythee (1,2 %) und in der Guarana (bis 5 %).

Die Kolanufs enthält Caffeïn (2,3 %) und wenig Theobromin (0,02 %).

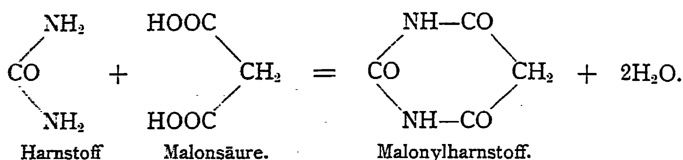
Die letzten vier Alkaloïde der obigen Reihe finden sich in den Samen, Keimen und Wurzeln einer grofsen Zahl von Pflanzen; ihr Vorkommen erklärt man damit, dafs sie Zersetzungsprodukte des Nucleïns sind, welches den Hauptbestandteil der Zellen im Pflanzenwie im Tierreich bildet.

Alle diese Xanthinbasen sind jetzt durch eine glänzende Reihe vo: Arbeiten von E. Fischer[1]) auch synthetisch erhalten worden und al Abkömmlinge eines stickstoffhaltigen Ringsystems, des *Purins,* $C_5H_4N_4$ erkannt worden.

Purin, $C_5H_4N_4$. Das Purin ist nicht nur die Stammsubstanz de obigen in den Pflanzen sich findenden Alkaloïde, sondern zugleicl auch der im tierischen Stoffwechsel überall auftretenden Harnsäure Diese letztere ist ein Trioxypurin und bildet die Ausgangssubstanz zu: Purin-Synthese.

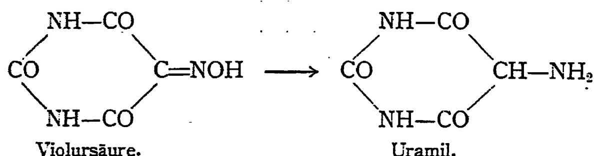
Die Harnsäure selber ist auf verschiedene Weise synthetisch er halten worden (Behrend und Rosen[2])); die durchsichtigste Darstellungs weise ist die folgende, (Ach und Fischer[3]), E. Fischer[4])):

Harnstoff und Malonsäure vereinigen sich unter der Einwirkung von Phosphoroxychlorid zum *Malonylharnstoff:*



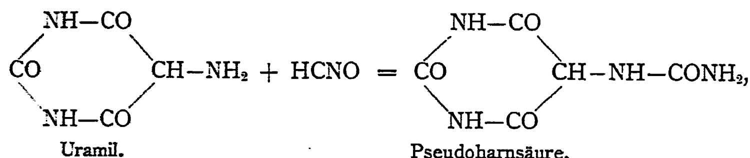
Harnstoff Malonsäure. Malonylharnstoff.

Dieser giebt mit salpetriger Säure die Isonitrosoverbindung (*Violursäure*), welche bei der Reduktion Amidomalonylharnstoff (*Uramil*) bildet:



Violursäure. Uramil.

Das Uramil verwandelt sich nun durch Kaliumcyanat in die *Pseudoharnsäure,*



Uramil. Pseudoharnsäure.

---

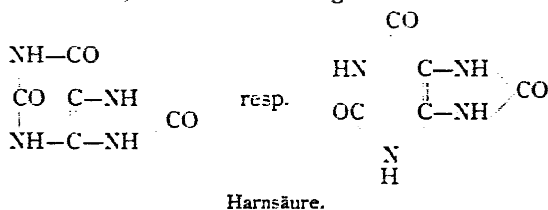
[1]) E. Fischer, B. **32**, 435. Diese Litteraturstelle enthält eine Gesamtübersicht der Arbeiten E. Fischer's über die Puringruppe.

[2]) Behrend und Roosen, A. **251**, 235.

[3]) Ach und Fischer, B. **28**, 2473.

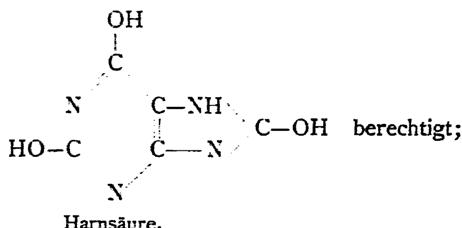
[4]) E. Fischer, B. **30**, 559.

welch letztere schliefslich unter Wasserabspaltung, durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure, in *Harnsäure* übergeht:



Harnsäure.

Aufser dieser „Lactam"-Form der Harnsäure ist auch eine „Lactim"-Form:

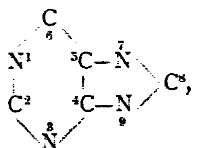


berechtigt;

Harnsäure.

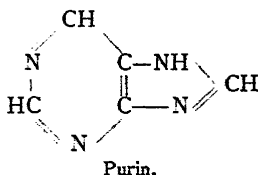
es sind auch Harnsäurederivate bekannt, die sich von dieser letzteren Formel ableiten. In unserer Betrachtung werden wir gewöhnlich die erstere Form anwenden.

Für alle Harnsäurederivate ist das folgende Ringsystem charakteristisch:



in dem die einzelnen Kohlenstoff- resp. Stickstoffatome durch die beigefügten Zahlen bestimmt werden.

Die Überführung der Harnsäure in das *Purin*:



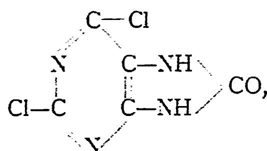
Purin.

vollzieht sich nun weiter nach folgenden Reaktionen (E. Fischer[1]):

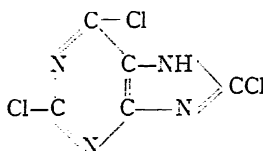
---

[1]) E. Fischer, B. **17**, 1780; E. Fischer und Ach, B. **30**, 2208.

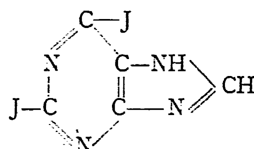
Durch Chlorierung des harnsauren Kaliums mit Phosphoroxychlori entsteht eine Verbindung, $C_5H_2N_4OCl_2$, das *8-Oxy-2. 6.-Dichlorpurin,*



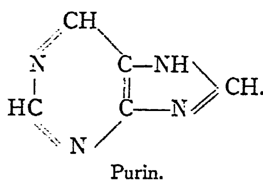
dessen Struktur von E. Fischer festgelegt ist. Dieses wird weiterhir (E. Fischer[1]) durch vierstündiges Erhitzen mit Phosphoroxychlorid au 150° in das *Trichlorpurin* übergeführt.



Das Trichlorpurin wird nun durch Einwirkung von Jodwasserstoff-säure und Jodphosphonium bei 0° in das *2 6-Dijodpurin*:

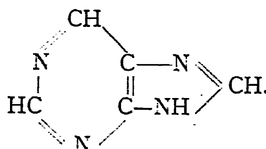


verwandelt, welches schliefslich durch Reduktion mittelst Zinkstaub und Wasser Purin bildet:



Purin.

Aufser dieser Formel ist für das Purin auch die folgende möglich:



[1]) E. Fischer, B. **30**, 2220.

Man kennt auch Derivate beider Formen (E. Fischer[1]).

Das Purin. Schmelzpunkt 216 (korr.), ist in Wasser sehr leicht löslich. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet es kleine Nädelchen. Es reagiert nicht auf Lackmus.

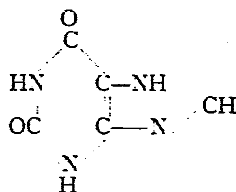
1. Xanthin.

Das Xanthin wurde im Jahre 1817 von Marcet in einem Blasenstein entdeckt. Man fand es auch in den Muskeln, in der Leber, in der Pankreasdrüse mehrerer Tiere, wie im Guano. Es bildet einen normalen Bestandteil des menschlichen Harns.

Sein Vorkommen im Pflanzenreich wurde von Baginsky[2]) gezeigt, der es aus Theeblättern gewann; dann fand es v. Lippmann[3]) im Rübensaft. Nach den Angaben von Salomon[4]) ist es auch in den Keimlingen der Lupinen und der Gerste enthalten.

Kossel[5]) erhielt es ferner beim Erhitzen der Nucleïne mit Wasser. Man stellt es am vorteilhaftesten aus dem Guanin (S. 391) durch Einwirkung von salpetriger Säure dar (Fischer[6])).

Das Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ hat sich sowohl durch seinen Abbau wie durch seine Synthese als das *2.6-Dioxypurin* erwiesen:



Xanthin.

Das Xanthin scheidet sich aus seinen wässerigen Lösungen als weifses Pulver ab, das in kaltem Wasser fast unlöslich ist, sehr wenig löslich in heifsem, unlöslich in Alkohol und Äther. Beim Erhitzen zersetzt es sich ohne zu schmelzen unter Entwickelung von Kohlensäure, Ammoniak, Blausäure.

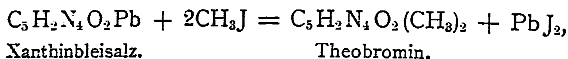
Das Xanthin ist eine sehr schwache einsäurige Base. Es besitzt auch saure Eigenschaften und verbindet sich mit Basen zu Salzen, die

---

[1]) E. Fischer, B. **32**, 448.
[2]) Baginsky, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **8**, 395.
[3]) v. Lippmann, B. **29**, 2645.
[4]) Salomon, J. **1881**, 1012.
[5]) Kossel, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **4**, 290.
[6]) E. Fischer, A. **215**, 309.

zwei Äquivalente Metall enthalten. Diese Salze werden schon du Kohlensäure zersetzt.

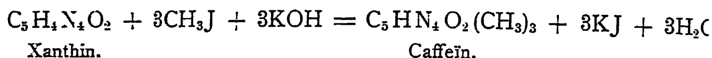
Das Xanthin ist das niedrigere Homologe des Theobromins ı des Caffeïns und wird durch Methylierung in diese übergeführt; entsteht das Theobromin durch Erhitzen des Xanthinbleisalzes mit J methyl auf 100° (E. Fischer):



$$C_5H_2N_4O_2Pb + 2CH_3J = C_5H_2N_4O_2(CH_3)_2 + PbJ_2,$$

Xanthinbleisalz. Theobromin.

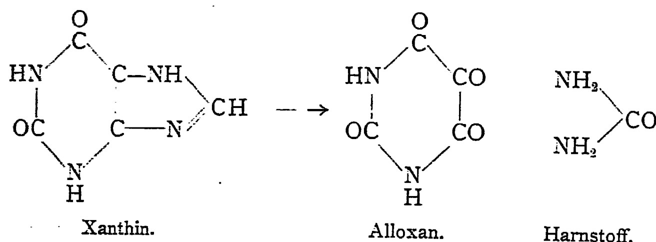
und das Caffeïn bildet sich durch Methylierung in wässerig alkalisch Lösung[1]):



$$C_5H_4N_4O_2 + 3CH_3J + 3KOH = C_5HN_4O_2(CH_3)_3 + 3KJ + 3H_2O$$

Xanthin. Caffeïn.

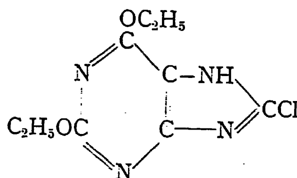
Die Konstitution des Xanthins läſst sich aus einer sehr chara teristischen Spaltung ersehen, welche es durch Einwirkung von chl saurem Kali und Salzsäure erfährt; hierbei zerfällt nämlich das Xant in Alloxan und Harnstoff (E. Fischer[2])):



Xanthin. Alloxan. Harnstoff.

Das Xanthin läſst sich vom Trichlorpurin (S. 376) aus auf zw Wegen synthetisch erhalten:

1. Das Trichlorpurin wird durch dreistündiges Erhitzen auf 10(mit einer konzentrierten alkoholischen Natriumalkoholatlösung in da *2.6-Diaethoxy-8-chlorpurin* (feine Nadeln, Schmelzpunkt 205°) ve wandelt:



[1]) E. Fischer, B. **31**, 2563.
[2]) E. Fischer, B. **15**, 453; A. **215**, 311.

und dieses geht unter der reduzierenden und gleichzeitig verseifenden Wirkung von Jodwasserstoffsäure bei gewöhnlicher Temperatur in das Xanthin über (E. Fischer[1]).

2. Das Trichlorpurin wird auf die bei der Purinsynthese erwähnte Weise in das Dijodpurin übergeführt, das weiterhin mit der zehnfachen Menge konzentrierter Salzsäure im Druckrohr eine Stunde auf 100° erhitzt wird (E. Fischer[2]).

2. Caffeïn.

Das Caffeïn oder Theïn wurde im Jahre 1820 von Runge[3]) im Kaffee, den Samen von *Coffea arabica* L. (Familie der Rubiaceen) aufgefunden; es ist darin an Citronensäure und Kaffeegerbsäure gebunden. Auch in den Blättern derselben Pflanze hat man es nachgewiesen (Stenhouse[4])).

Es kommt ferner in mehreren anderen Pflanzen vor; so gewann es im Jahre:

1827 Oudry[5]) aus dem Thee, den Blättern von *Camellia Thea* L. (*Thea chinensis*), Familie der Ternstrenmiaceen;

1840 Martins[6]) aus der Guarana, einem Genufsmittel, welches in Brasilien aus den Samen von *Paullinia sorbilis* Mart. (Fam. der Sapindaceen) bereitet wird;

1843 Stenhouse[7]) aus dem Paraguaythee, den Blättern von *Ilex paraguariensis* St. Hilaire (Fam. der Ilicineen);

1865 Attfield[8]) aus der Kolanufs, dem Samen von *Cola acuminata* R. Br. (Fam. der Sterculiaceen);

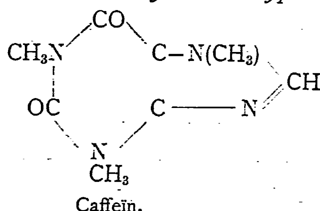
endlich 1883 E. Schmidt[9]) aus den Samen von *Theobroma Cacao* L. (Fam. der Sterculiaceen).

Die Formel des Caffeïns ist $C_8H_{10}N_4O_2$. Es krystallisiert aus heifsem Wasser in seidenglänzenden Nadeln mit einem Molekül Krystallwasser; es schmilzt wasserfrei bei 234—235°; sublimiert und destilliert ohne Zersetzung. Das Caffeïn ist wenig löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Äther; dagegen löst es sich in Chloroform und Benzol. Schwache Base von neutraler Reaktion. Seine Salze werden durch Wasser

[1]) E. Fischer, B. **30**, 2232.
[2]) E. Fischer, B. **31**, 2562.
[3]) Runge, *Schweigger's Journal für Chemie und Physik*, **31**, 308.
[4]) Stenhouse, A. **89**, 244.
[5]) Oudry, *Magazin für Pharmacie*, **19**, 49.
[6]) Martins, A. **36**, 93.
[7]) Stenhouse, A. **45**, 366; **46**, 227.
[8]) Attfield, *Pharmaceutical Journal* (2) **6**, 457.
[9]) Schmidt, A. **217**, 306.

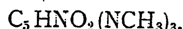
zersetzt. Gewöhnlich verhält es sich als einsäuerige Base; man k indessen unter bestimmten Bedingungen auch ein Dichlorhydrat darstel Es besitzt einen schwach bitteren Geschmack; verhältnismäfsig we giftig. Man wendet das Caffeïn wie seine Derivate als Diureticum

Das Caffeïn ist *1.3.7-Trimethyl-2.6-Dioxypurin.*



Caffeïn.

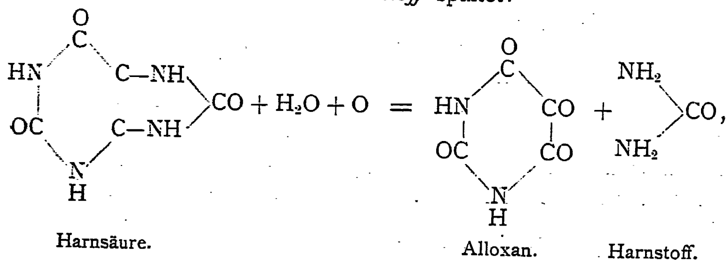
Das Caffeïn enthält drei *N*-Methylgruppen; das folgt nicht all aus seiner Bildung durch Methylierung des Theobromins und des Th phyllins, in denen, wie wir weiter unten sehen werden, schon zv Methylgruppen vorhanden sind, sondern auch durch direkte Bestimmu seiner Methyle (Herzig und Meyer[1]). Folglich kann man die Caffe formel auflösen in



$$C_5HNO_2(NCH_3)_3.$$

Die ungesättigte Natur des Caffeïns charakterisiert sich durch sei Additionsfähigkeit Brom gegenüber; es bildet damit ein amorphes, u beständiges Dibromid.

Die Beziehung des Caffeïns zur Harnsäure zeigt sich in erst Linie durch die Natur der Oxydationsprodukte. Ebenso, wie sich d Harnsäure bei der Behandlung eines Gemenges von chlorsaurem K und Salzsäure in *Alloxan* und *Harnstoff* spaltet:

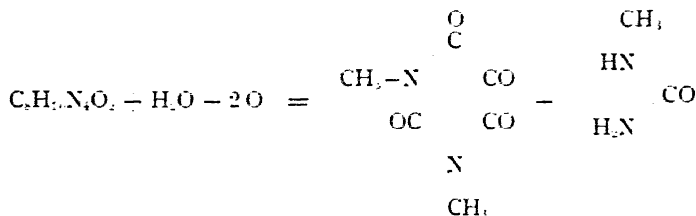


Harnsäure. Alloxan. Harnstoff.

so giebt das Caffeïn bei derselben Behandlung *Dimethylalloxan* un *Monomethylharnstoff* (Rochleder[2]), Maly und Andreasch[3])):

---

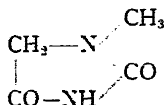
[1]) Herzig und Meyer, M. **15**, 613.
[2]) Rochleder, A. **50**, 231; **63**, 201; **69**, 120; **71**, 1.
[3]) Maly und Andreasch, M. **3**, 92.



Caffeïn. Dimethylalloxan. Monomethylharnstoff.

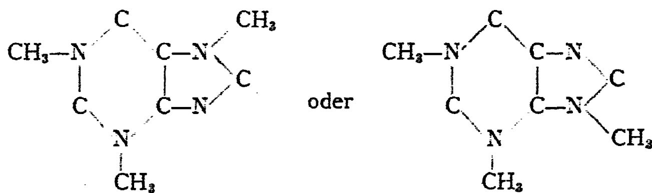
Von den weiteren Beziehungen, welche das Caffeïn mit der Harnsäure resp. dem Purin verknüpfen, wollen wir nur noch einige wichtige Punkte hervorheben, die zur Aufstellung der Caffeïnformel hinführten.

Unter den Zersetzungsprodukten des Caffeïns erhielt Fischer das *Methylhydantoïn*:



Vergleicht man dieses Resultat mit dem, was die Oxydation ergab, so sieht man, dafs das Caffeïnmolekül ebenso wie das der Harnsäure aus der Vereinigung zweier stickstoffhaltiger Ringe gebildet wird, von denen der eine, sechsgliedrige, sich im Dimethylalloxan findet, der andere, fünfgliedrige, im Methylhydantoïn; zwei Methylgruppen sind also im ersteren Ringe enthalten, eine im zweiten.

Es ist also in dem Caffeïn eine Atomgruppierung, die in einem der beiden folgenden Schemata ihren Ausdruck findet:



Welche dieser beiden Formeln verdient nun den Vorzug? Diese Frage beantwortet sich aus der Bildung eines anderen Zersetzungsprodukts des Caffeïns, das Fischer erhielt, des *Dimethyloxamids*,

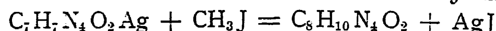


$$CH_3—NH—CO—CO—NH—CH_3.$$

Betrachtet man nämlich die beiden obigen Schemata, so sieht man, dafs nur das erstere eine Atomgruppierung besitzt, in der die Kette des Dimethyloxamids enthalten ist.

Durch eingehendes Studium der Caffeïnderivate fand dann E Fis(als besten Ausdruck für die Konstitution des Caffeïns die eingangs wähnte Formel, die durch eine Reihe von Synthesen ihre Bestätig erhielt.

Synthesen des Caffeïns. 1. Strecker[1]) erhielt das Caffeïn Jahre 1861 durch Erhitzen des Theobrominsilbers mit Jodmethyl:



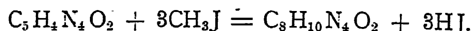
$$C_7H_7N_4O_2Ag + CH_3J = C_8H_{10}N_4O_2 + AgJ$$

Theobrominsilber. Caffeïn.

Auch entsteht es durch Erhitzen des freien Theobromins mit methyl in alkoholischer Lösung (Schmidt und Prefsler[2])).

2. Kossel[3]) stellte es im Jahre 1888 durch Methylieren des Tl phyllins (S. 386) dar.

3. Im Jahre 1898 gewann Fischer[4]) das Caffeïn durch Methylier des Xanthins:



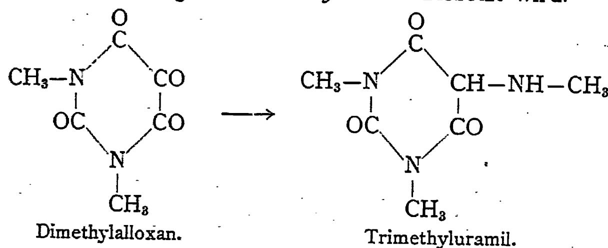
$$C_5H_4N_4O_2 + 3CH_3J = C_8H_{10}N_4O_2 + 3HJ.$$

Diese drei obigen Synthesen des Caffeïns beruhen nur auf Al lierung seiner niedrigeren Homologen; die folgenden sind indes v ständige Synthesen von den Elementen aus (E. Fischer).

4. Im Jahre 1895 bewirkten Fischer und Ach[5]) über die *1,3-Dimet harnsäure* eine vollständige Synthese des Chlortheophyllins, (S. 389) u da dieses sich durch Methylieren in Chlorcaffeïn und weiterhin du Reduktion in Caffeïn überführen läfst, so war damit die erste v ständige Synthese gegeben.

5. Im Jahre 1897 erhielt Fischer das Alkaloïd vom Dimethylallo aus über das Hydroxycaffeïn mit Hülfe folgender Reaktionen:

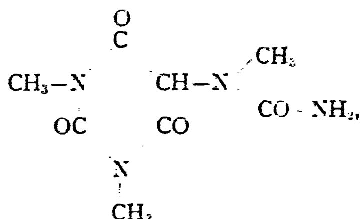
Dimethylalloxan und neutrales schwefligsaures Methylamin v einigen sich zu einem Additionsprodukt, welches durch konzentrie Salzsäure unter Bildung von *Trimethyluramil* zersetzt wird.



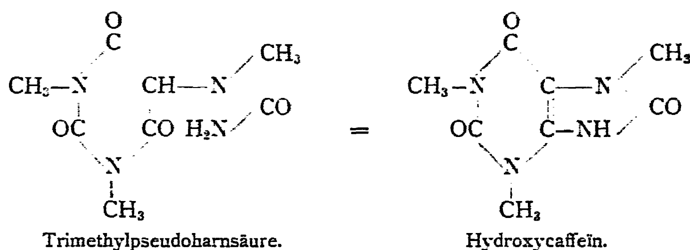
Dimethylalloxan. Trimethyluramil.

[1]) Strecker, A. **118**, 151.
[2]) Schmidt und Prefsler, A. **217**, 294.
[3]) Kossel, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **13**, 305.
[4]) E. Fischer, B. **31**, 2563.
[5]) E. Fischer und Ach, B. **28**, 3135.
[6]) E. Fischer, B. **30**, 559.

Das Trimethyluramil nun giebt beim Erhitzen mit einer wässerigen Lösung von cyansaurem Kalium die *Trimethylpseudoharnsäure*,



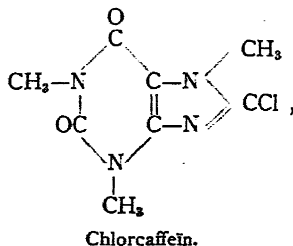
welche beim Kochen mit verdünnter Salzsäure, unter Wasseraustritt, in die *1.3.7-Trimethylharnsäure* oder das *Hydroxycaffeïn* (Trimethyltrioxypurin) übergeht:



Trimethylpseudoharnsäure. Hydroxycaffeïn.

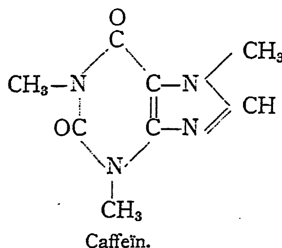
Das Hydroxycaffeïn ist eine in Nadeln krystallisierende Verbindung; sehr wenig löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Äther. Schmelzpunkt gegen 345°; es besitzt gleichzeitig basische wie saure Eigenschaften.

Durch Phosphorpentachlorid wird es in *Chlorcaffeïn* (1.3.7-Trimethyl-8-Chlordioxypurin) verwandelt,



Chlorcaffeïn.

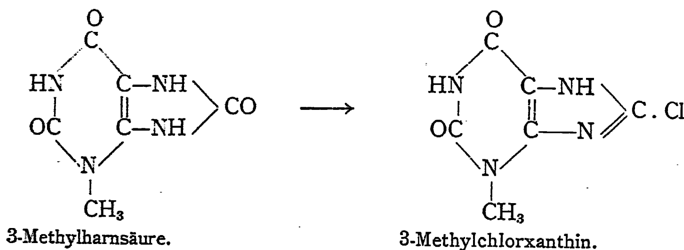
das durch Reduktion mit Zink und Salzsäure in Caffeïn übergeht.



Caffeïn.

6. In demselben Jahre konnte Fischer[1]) das Caffeïn direkt von Harnsäure aus aufbauen, indem er diese durch Methylierung auf nass Wege in die *Tetramethylharnsäure* (Feine Nadeln, Schmelzpunkt 2 korr.) überführte. Beim Erhitzen der letzteren Verbindung mit Phosph oxychlorid bildet sich Chlorcaffeïn.

7. Im Jahre 1898 bewirkte E. Fischer[2]) die Synthese des Caffe von der *3-Methylharnsäure* aus, die durch Einwirkung von Phosph oxychlorid in *3-Methylchlorxanthin* übergeht:



3-Methylharnsäure. 3-Methylchlorxanthin.

Durch Methylieren dieser letzteren Verbindung entsteht das *Chl theobromin*, welches durch Reduktion mittelst Jodwasserstoff *Theobrom* bildet. Die Umwandlung des Theobromins in Caffeïn ist schon ob besprochen worden.

3. Theobromin.

Das Theobromin wurde im Jahre 1842 von Woskresensky[3]) a dem Kakao gewonnen; es ist darin an Äpfelsäure gebunden. Nach d Angaben von Heckel und Schlagdenhaufen[4]) findet es sich auch in g ringer Menge in der Kolanuſs.

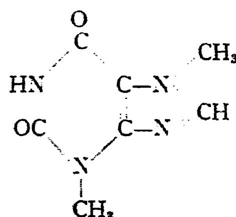
[1]) E. Fischer, B. **30**, 3010.
[2]) E. Fischer, B. **31**, 1980.
[3]) Woskresensky, A. **41**, 125.
[4]) Heckel und Schlagdenhaufen, Bl. (2) **38**, 250.

Seine Formel ist $C_7H_8N_4O_2$. Es krystallisiert ohne Krystallwasser in mikroskopischen Nadeln, die bei gewöhnlicher Temperatur in Wasser und Alkohol sehr wenig löslich sind. In Äther sind sie fast unlöslich. Es sublimiert, ohne zu schmelzen, bei 290°—295°. In zugeschmolzenen Röhrchen indes schmilzt es bei 329°—330° (Michael[1]).

Seine physiologischen Eigenschaften sind denen des Caffeïns sehr ähnlich.

Es ist eine schwache, einsäuerige Base und reagiert neutral; seine Salze werden durch Wasser zerlegt; mit Jodalkyl geht es keine Verbindung ein. Es besitzt, abweichend vom Caffeïn, saure Eigenschaften.

Das Theobromin hat sich sowohl durch seine Spaltungsprodukte, wie durch seine Synthese als *3.7-Dimethyl-2.6-Dioxypurin* (*3.7-Dimethylxanthin*):



Theobromin

erwiesen (E. Fischer[2]), Maly und Andreasch[3]), E. Fischer und Ach[4])).

Das Theobromin enthält zwei Methylgruppen am Stickstoff (Herzig und Meyer[5])). Sein Kali- oder Silbersalz bildet beim Erhitzen mit Jodmethyl Caffeïn (Strecker[6])); mit Jodaethyl entsteht das *Homocaffeïn*, $C_9H_{12}N_4O_2$, Nadeln vom Schmelzpunkt 164°—165° (Van der Slooten[7])).

Danach erweist sich das Theobromin als ein Caffeïn, in dem eine Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt ist.

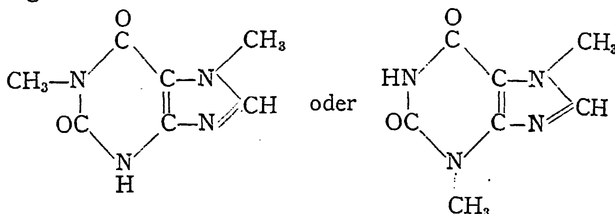
Es fragt sich also nur noch, welche der drei Methylgruppen des Caffeïns im Theobromin eliminiert ist.

Die Lösung dieser Frage ergiebt sich aus der Spaltung des Theobromins, welche Fischer durch chlorsaures Kali und Salzsäure ausführte; hierbei zerfällt das Theobromin in *Monomethylalloxan* und *Monomethylharnstoff*.

---

1) Michael, B. **28**, 1629.
2) E. Fischer, B. **15**, 32, 453; B. **32**, 435.
3) Maly und Andreasch, M. **1882**, 107.
4) E. Fischer und Ach, B. **31**, 1980.
5) Herzig und Meyer, M. **15**, 613.
6) Strecker, A. **118**, 151.
7) Van der Slooten, *Apotheker-Zeitung*, **12**, 5.

Wir sahen, dafs das Caffeïn unter denselben Bedingungen Dimetl alloxan und Monomethylharnstoff bildet. Hieraus ist der Schlufs erlau dafs das Theobromin im Alloxanring nur eine Methylgruppe enth So gelangen wir zu einer der beiden folgenden Formeln:



Theobromin.

Die Entscheidung zwischen diesen beiden Formeln ist in den letzt Jahren durch E. Fischer[1]) gegeben, und die fragliche Methylgruppe der Stellung 3 bestimmt worden.

Eine Synthese des Theobromins aus der *3-Methylharnsäure* hab wir schon S. 384 besprochen. Da diese 3-Methylharnsäure aus d Harnsäure durch direkte Methylierung erhalten wird, so ist diese The brominsynthese eine recht einfache.

Ferner läfst sich das Theobromin aus der *3.7-Dimethylharnsäu* erhalten durch Kochen mit Phosphoroxychlorid, wodurch Chlorthe bromin entsteht.

Das Theobromin ist auch aus dem Xanthin durch Einwirkung v Jodmethyl auf das Bleisalz desselben erhalten worden.

4. Theophyllin.

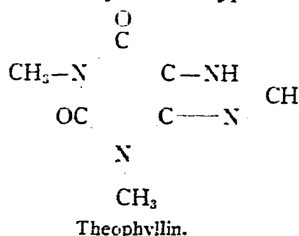
Dieses Alkaloïd, isomer mit dem Theobromin, wurde im Jahre 18 von Kossel[2]) aus den Theeblättern erhalten. Es krystallisiert in Tafe vom Schmelzpunkt 264°. In Alkohol wenig löslich, leicht löslich kochendem Wasser. Wie das Theobromin ist es eine schwache, ei säuerige Base.

Beim Erhitzen seines Silbersalzes mit Jodmethyl entsteht Caffe (Kossel). Das Theophyllin ist also wie das Theobromin ein Caffeïn, dem eine Methylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt ist.

Bei der Behandlung des Theophyllins mit feuchtem Chlor entste dasselbe *Dimethylalloxan,* wie aus dem Caffeïn. Die beiden Meth gruppen des Alloxanringes sind also auch im Theophyllin enthalte

[1]) E. Fischer, B. **32**, 469.
[2]) Kossel, B. **21**, 2164; *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **13**, 29

während im Hydantoïnring keine Methylgruppe vorhanden ist. Das Theophyllin ist also *1.3-Dimethyl-2.6-Dioxypurin*:

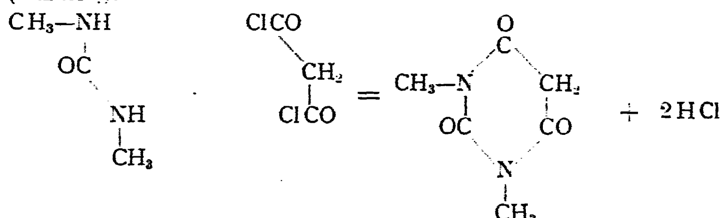


Theophyllin.

Fischer und Ach[1]) bewirkten im Jahre 1895 die vollständige Synthese des Theophyllins, die, wie wir schon hervorhoben, (S. 382), auch diejenige des Caffeïns miteinschliefst.

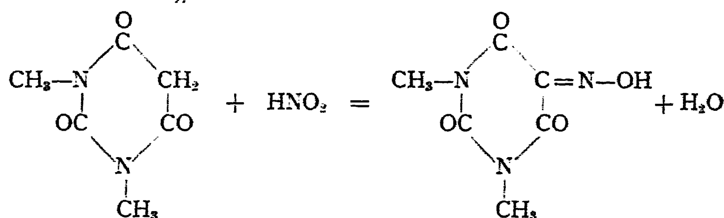
Diese Synthese ist durch folgende Reihe von Reaktionen bewirkt worden:

1. Malonsäure liefert bei aufeinanderfolgender Behandlung mit Phosphorpentachlorid und Dimethylharnstoff die *Dimethylbarbitursäure* (Mulder[2])):



Dimethylharnstoff. Malonylchlorid. Dimethylbarbitursäure.

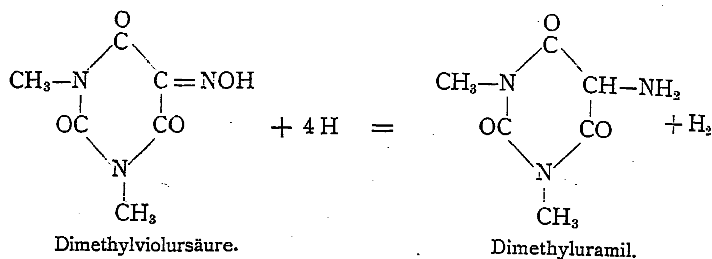
2. Versetzt man die wässrige Lösung der Dimethylbarbitursäure mit salpetrigsaurem Natron, so erhält man die *Dimethylviolursäure* (Fischer und Ach[1])).



Dimethylbarbitursäure. Dimethylviolursäure.

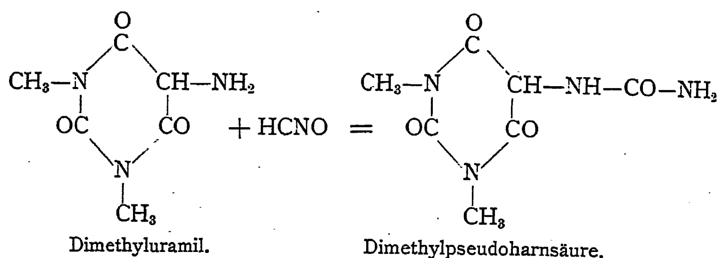
[1]) Fischer und Ach, B. **28**, 3135.
[2]) Mulder, B. **12**, 466.

3. Durch Reduktion der Dimethylviolursäure mit Jodwassersto säure entsteht das Dimethyluramil:



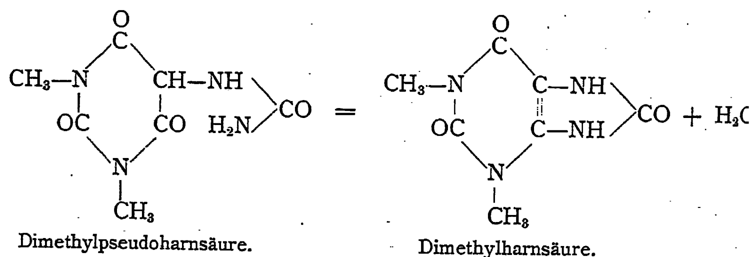
Dimethylviolursäure. Dimethyluramil.

4. Das Dimethyluramil giebt beim Erhitzen auf 100° mit eine konzentrierten Kaliumcyanatlösung die *Dimethylpseudoharnsäure*:



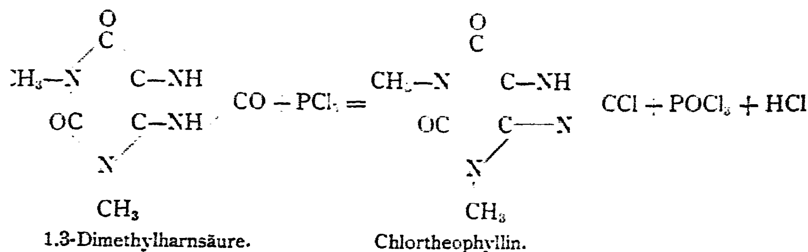
Dimethyluramil. Dimethylpseudoharnsäure.

5. Die Dimethylpseudoharnsäure verliert beim Erhitzen mit Oxa säure oder besser noch mit Salzsäure ein Molekül Wasser. Das s entstehende Produkt ist die *1.3-Dimethylharnsäure*:



Dimethylpseudoharnsäure. Dimethylharnsäure.

6. Diese letztere Säure geht beim Erhitzen mit Phosphorpenta chlorid und Phosphoroxychlorid in *Chlortheophyllin* über.



1.3-Dimethylharnsäure. Chlortheophyllin.

7. Das so erhaltene Chlortheophyllin bildet schliefslich durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure bei 100° *Theophyllin* (Fischer und Ach).

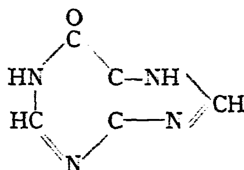
5. Hypoxanthin.

Das Hypoxanthin oder *Sarkin* $C_5H_4N_4O$ ist in beiden Naturreichen vielfach vertreten. Es wurde im Jahre 1850 von Scherer[1] in der menschlichen und tierischen Milz aufgefunden; seitdem hat man es in einer grofsen Zahl anderer tierischer Organe und Flüssigkeiten angetroffen (Drüsen, Muskeln, im Ochsenmark, im Blut, Harn), ebenso auch in den Samen der Lupinen, der Gerste, des Senfs, des schwarzen Pfeffers, des Kürbis, der Wicke, der Luzerne, des Klees, in der Weizenkleie, Kartoffel, Zuckerrübe, im Thee.

Das Hypoxanthin entsteht in den Pflanzen wie im tierischen Organismus durch Spaltung des Nucleïns. Salomon[2]) und Kossel[3]) zeigten, dafs das Nucleïn bei der Fäulnis Hypoxanthin liefert, ebenso wie durch Bierhefeeinwirkung.

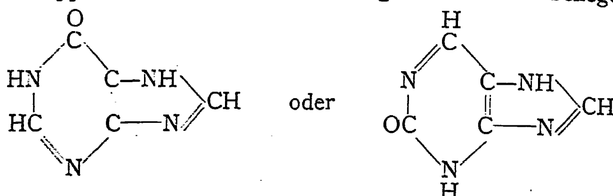
Das Hypoxanthin tritt in mikroskopischen Nadeln auf, die sich bei 150° ohne vorherige Schmelzung zersetzen; in kaltem Wasser ist es wenig löslich; es zeigt sowohl saure wie basische Eigenschaften und verbindet sich mit einem Äquivalent einer Säure oder zwei Äquivalenten einer Base.

Das Hypoxanthin ist dem Xanthin (2.6-Dioxypurin) sehr ähnlich; es ist das *6-Oxypurin*:



[1]) Scherer, A. **73**, 328.
[2]) Salomon, *Zeitschrift für physiologische Chemie* **2**, 190.
[3]) Kossel, *Zeitschrift für physiologische Chemie* **5**, 152, 167.

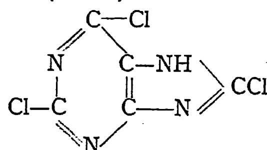
Durch Einwirkung von Kaliumchlorat und Salzsäure erhält m dieselben Verbindungen wie aus dem Xanthin, also Alloxan und Ha stoff. Aus dieser Reaktion ersieht man die einfache Beziehung die: beiden Basen zu einander. Da sich das Hypoxanthin vom Xanthin r durch den Mindergehalt eines Sauerstoffatoms unterscheidet, so m: man dem Hypoxanthin eine der beiden folgenden Formel beilegen:



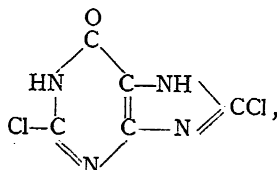
Hypoxanthin.

Die weitere Untersuchung des Hypoxanthins von E. Fische[1] führte zur Annahme der ersteren Formel, was auch aus den beid folgenden Synthesen folgt.

1. Das Trichlorpurin (S. 376):

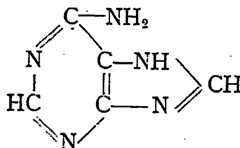


verliert bei längerem Kochen mit Alkali das in Stellung 6 haftenc Chloratom und verwandelt sich in das *6-Oxy-2.8-Dichlorpurin (Dichlo hypoxanthin)*:



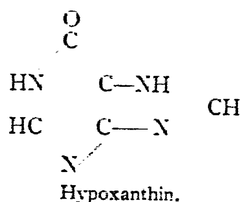
welches durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure die Chloratom gegen Wasserstoff ersetzt und so das Hypoxanthin bildet.

2. Das *Adenin*, dessen Struktur als:



[1]) E. Fischer, B. 30, 2228.

erkannt ist geht durch Einwirkung von salpetriger Säure in das Hypoxanthin



Hypoxanthin.

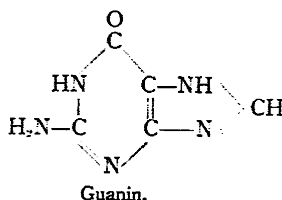
über.

6. Guanin.

Das Guanin wurde im Jahre 1844 von Unger[1]) im Guano entdeckt und ist inzwischen in verschiedenen tierischen Geweben und Exkrementen aufgefunden worden. Es scheint auch im Pflanzenreich ziemlich verbreitet zu sein; so fand es Schulze[2]) in den Samenkörnern mehrerer Leguminosen (Wicke, Luzerne, Klee) und in denen des Kürbis; Ullik[3]) gewann es aus gekeimter Gerste, M. v. Lippmann[4]) aus der Zuckerrübe und Shorey[5]) im Rohrzucker.

Das Guanin, C_5H_5NO, krystallisiert aus Ammoniak in Nadeln oder in Täfelchen, die unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther sind. Es reagiert neutral und löst sich sowohl in Säuren wie in Alkalien auf, indem es damit Salze bildet, in welchen es teils als eine zweisäurige Base, teils als eine zweibasische Säure fungiert.

Das Guanin ist 2-Amino-6-Oxypurin:



Guanin.

Seine Konstitution folgt aus folgenden Thatsachen:

Es steht in nächster Beziehung zum Xanthin (2.6-Dioxypurin), denn

---

[1]) Unger, A. **51**, 395; **58**, 18; **59**, 58.

[2]) Schulze, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **9**, 420; **10**, 80, 326; J. pr. (2) **32**, 433.

[3]) Ullik, *Chemisches Centralblatt*, **1887**, 829.

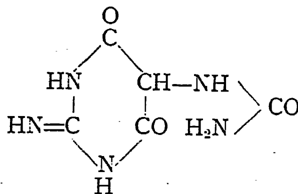
[4]) Lippmann, B. **29**, 2645.

[5]) Shorey, Jour. Americ. Chem. Soc. **27**, 609.

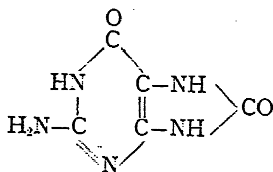
durch salpetrige Säure entsteht dasselbe aus ihm (S. 377) (Strecker E. Fischer[2])).

Durch Einwirkung von Brom bildet sich Guanidin (Strecker[1])).

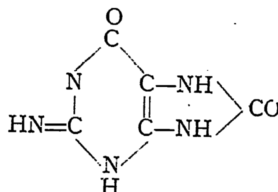
Das Guanin bildet bei der Behandlung mit Brom bei 150° e Substitutionsprodukt von der Formel $C_5H_4BrN_5O$ (E. Fischer u Reese[3])). Beim Erhitzen dieses *Bromguanins* auf 130° mit stark Salzsäure geht es in Oxyguanin, $C_5H_5N_5O_2$, über (krystallinisch Pulver). Dieses Oxyguanin wurde nun von E. Fischer[4]) künstlich e halten durch Einwirkung von Salzsäure bei 130° auf die *Imidopseu harnsäure* von Traube[5]), deren Konstitution mit Sicherheit nach ihr Synthese aus Guanidin und Malonsäureester (analog der Harnsäur darstellung) feststeht.



Imidopseudoharnsäure.

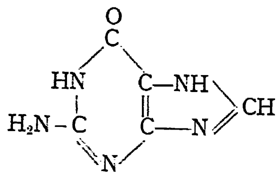


oder

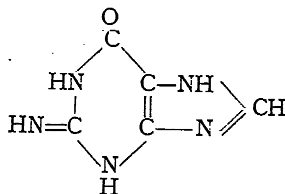


Oxyguanin.

Aus diesen Formeln für das Oxyguanin leiten sich für das Guani die folgenden ab:



oder



Guanin.

---

[1]) Strecker, A. **108**, 141, **118**, 151.
[2]) E. Fischer, A. **215**, 309.
[3]) E. Fischer und Reese, A. **221**, 342.
[4]) E. Fischer, B. **30**, 559.
[5]) Traube, B. **26**, 2551.

Durch weitere Arbeiten von E. Fischer[1]), der die erste Formel bevorzugt, wurde die Synthese des Guanins aus dem *6-Oxy-2.8-Dichlorpurin* (Dichlorhypoxanthin S. 390) bewirkt, das durch alkoholisches Ammoniak Chlorguanin und weiterhin bei der Reduktion mit Jodwasserstoff Guanin bildet.

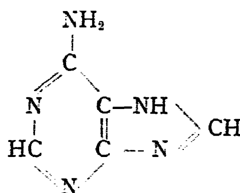
In neuerer Zeit hat auch Traube[2]) das Guanin auf einem ganz anderen Wege (von Cyanessigsäure und Guanidin ausgehend) synthetisiert.

7. Adenin.

Das Adenin, $C_5H_5N_5$, wurde im Jahre 1885 von Kossel[3]) aus dem Ochsenpankreas dargestellt. Es findet sich auch im Thee wie im Zuckerrübensaft und entsteht bei der Zersetzung des Nucleïns durch verdünnte Schwefelsäure. Es krystallisiert aus Wasser oder Ammoniak in langen Nadeln mit drei Molekülen Krystallwasser. Es schmilzt beim raschen Erhitzen unter Zersetzung bei 360—365°. In heifsem Wasser leicht löslich, wenig löslich in kaltem Wasser und in Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Reagiert neutral und bildet Salze mit einem Äquivalent einer Base oder Säure.

Das Adenin wird durch Brom in eine Monobromverbindung übergeführt, die durch chlorsaures Kali und Salzsäure in Alloxan, Harnstoff und Oxalsäure gespalten wird.

Durch salpetrige Säure wird das Adenin in Hypoxanthin verwandelt. Es besteht also zwischen diesen beiden Verbindungen dieselbe Beziehung wie zwischen Guanin und Xanthin. Das Adenin ist demnach *6-Aminopurin*:



Adenin.

Das Adenin findet seine einfachste Synthese durch die reduzierende Einwirkung der Jodwasserstoffsäure auf *6-Amino-2.8-Dichlorpurin*. Dieses letztere wurde aus dem Trichlorpurin durch Ammoniakeinwirkung gewonnen (E. Fischer[4])).

---

[1]) E. Fischer, B. **30**, 2251.
[2]) Traube, B. **33**, 1371.
[3]) Kossel, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **10**, 250; **12**, 241; B. **18**, 79; **19**, 28; **20**, 3356.
[4]) E. Fischer, B. **30**, 2238.

Das Adenin und seine Derivate sind vorzugsweise von Fischer Konstitutionsfestlegung in der Purinreihe benutzt worden.

Den Basen der Xanthinreihe reihen sich noch zwei Alkaloïde die bisher noch wenig studiert sind:

Carnin, $C_7H_8N_4O_3$. Wurde im Jahre 1871 von Weidel[1]) amerikanischen Fleischextrakt entdeckt. Es findet sich auch in Bierhefe (Schützenberger[2])) und in den Zuckerrüben (v. Lippmann Krystallisiert aus heifsem Wasser mit einem Molekül Wasser; zers sich bei 239°; reagiert neutral und hat basische und saure Eig schaften. Es wird in der Hitze durch Chlor- oder Bromwasser o durch Salpetersäure in *Hypoxanthin* übergeführt.

Vernin, $C_{16}H_{20}N_8O_8$. Findet sich in jungen Wickenkeimlingen, denen des Klees und des Kürbis, im Pollen des Haselnufsstrauches u der Fichte (Schulze[4])), ferner in gekeimter Gerste (Ullik[5])) und in Zuckerrübe (v. Lippmann[3])).

Mikroskopische Prismen mit drei Molekülen Krystallwasser. L lich in Alkalien und verdünnten Säuren. Reagiert als zweibasisc Säure. Durch kochende Salzsäure wird es in *Guanin* übergeführt.

---

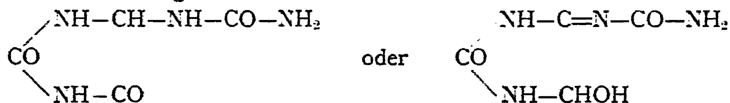
[1]) Weidel, A. **158**, 353.
[2]) Schützenberger, Bl. (2) **21**, 204.
[3]) v. Lippmann, B. **29**, 2645.
[4]) Schulze, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **9**, 420; **10**, 80, 2: J. pr. (2) **32**, 433.
[5]) Ullik, *Chemisches Centralblatt*, **1887**, 829.

XXIII. Allantoïn.

Das Allantoïn wurde im Jahre 1800 in der Amniosflüssigkeit von Kühen von Vauquelin und Buniva[1]) entdeckt und später auch aus dem Harn verschiedener Tiere gewonnen. Das Allantoïn ist ebenfalls im Pflanzenreich vorhanden; Schulze und Barbieri[2]) gewannen es aus den Platanenknospen (*Platanus orientalis* L., Fam. der Plantaneen) (0,5–1%). Es findet sich auch in den Ahornknospen und in der Rinde der indischen Kastanie (Schulze und Boſshard[3])), in den Weizensamen (Richardson und Crampton[4])) und in der Zuckerrübenmelasse (v. Lippmann[5])).

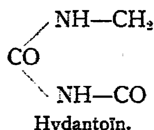
Seine Formel ist $C_4H_6N_4O_3$. Es krystallisiert in Prismen, die in kaltem Wasser wenig, in heiſsem Wasser ziemlich löslich; dagegen fast unlöslich in Alkohol sind. Es reagiert neutral und zeigt die Eigenschaften einer einsäuerigen Base und einer einbasischen Säure.

Die Konstitution des Allantoïns nähert sich bis zu einem gewissen Punkte den Basen der Xanthingruppe und wird durch eine der folgenden Formeln ausgedrückt:



Das folgt aus seinem Verhalten beim Abbau und aus seinen Synthesen. Durch Einwirkung von Wasser von 110—140°, durch Alkalien, durch Bleisuperoxyd, durch Salpetersäure wird das Allantoïn nämlich in Harnstoff und in *Allantursäure (Glyoxylharnstoff)* gespalten.

Jodwasserstoffsäure liefert Harnstoff und Hydantoïn:

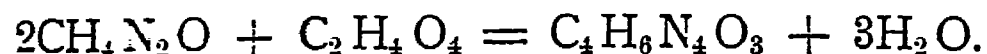


Hydantoïn.

---

[1]) Vauquelin und Buniva, *Annales de chimie*, **33**, 269.
[2]) Schulze und Barbieri, B. **14**, 1602, 1834.
[3]) Schulze und Boſshard, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **9**, 425.
[4]) Richardson und Crampton, B. **19**, 1130.
[5]) v. Lippmann, B. **29**, 2645.

Die Synthese des Allantoïns wurde im Jahre 1877 von Grimaı ausgeführt durch Erhitzen von Harnstoff mit Glyoxalsäure auf 100°



$$2CH_4N_2O + C_2H_4O_4 = C_4H_6N_4O_3 + 3H_2O.$$

Michael[2]) erhielt es auch durch Einwirkung von Mesoxalsäure Harnstoff:



$$2CH_4N_2O + C_3H_4O_6 = C_4H_6N_4O_3 + 3H_2O + CO_2.$$

Seine Beziehungen zur Harnsäure folgen auch aus seiner I stellung durch Oxydation dieser mittelst Bleisuperoxyd oder Brauns (Claus[3]), E. Fischer und Ach[4])).

---

1) Grimaux, A. ch. (5) **11**, 389.
2) Michael, *American chemical Journal*, **5**, 198.
3) Claus, B. **7**, 226.
4) E. Fischer und Ach, B. **32**, 2721.

XXIV. Gruppe des Asparagins.

Im Pflanzenreich findet sich eine Gruppe schwach basischer Substanzen, die man nach ihrem Hauptvertreter, dem *Asparagin*, als Gruppe des Asparagins bezeichnen kann.

Wir zählen hierzu folgende:

1. Asparaginsäure	$C_4H_7NO_4$.
2. Asparagin (rechts u. links)	$C_4H_8N_2O_3$.
3. Glutaminsäure	$C_5H_9NO_4$.
4. Glutamin	$C_5H_{10}N_2O_3$.
5. Alanin	$C_3H_7NO_2$ und seine Derivate:
a) Phenylalanin . . .	$C_9H_{11}NO_2$.
b) Tyrosin	$C_9H_{11}NO_3$.
c) Surinamin	$C_{10}H_{13}NO_3$.
6. Leucin	$C_6H_{13}NO_2$.
7. Arginin	$C_6H_{14}N_4O_2$.

Diese Substanzen stellen nicht die Endprodukte in der Vegetationsperiode vor, sondern sie bilden Zwischenverbindungen; sie erscheinen vorzugsweise zur Zeit der Keimung und häufen sich dann in der Pflanze (besonders bei der Keimung im Dunklen) oft in beträchtlichen Mengen an; so hat man in Lupinenkeimen bis zu 30% Asparagin gefunden. Zur Zeit der Blüte verschwinden sie dann wieder vollkommen. Durch dieses transitorische Vorkommen unterscheiden sich diese Basen von den bisher behandelten Alkaloïden.

Das Asparagin und die ihm nahestehenden Basen dienen der Pflanze vor allem durch ihren hohen Stickstoffgehalt als Nährstoffe zur weiteren Entwickelung, besonders zum Aufbau des Protoplasmas. Sie sind daher auch im ganzen Pflanzenreich verteilt; während wir bei den bisher besprochenen Alkaloïden fast ausnahmslos beobachtet haben, daſs jedem Alkaloïd gerade eine bestimmte Pflanzenspezies zukommt.

In besonders groſser Fülle trifft man diese Asparaginderivate allerdings in den groſsen Familien der Leguminosen und Cruciferen an. Sie

sind darin nicht allein in den jungen Keimen vorhanden, sonde in den Wurzeln, Wurzelknollen, Stengeln, Knospen, kurz in al ganen, in welchen sich die Reservestoffe, die zur weiteren Ern der Pflanze während ihrer Entwickelungsperiode dienen, aufsp

Zweifellos entstehen diese Substanzen, zum grösseren Teil stens, durch Zerfall von Proteïnstoffen (Legumin, Conglutin, Globuli die sich in den Samenkörnern in grosser Menge anhäufen. Man in der That durch direkte Spaltung von Albuminen verschiedene kunft erhalten, entweder durch Faulenlassen oder durch rein che Mittel, wie Einwirkung von Mineralsäuren, Alkalien oder Baryt Die so in der jungen Pflanze aus dem Reservealbumin gebildet paraginverbindungen erhalten sich aber nur sehr begrenzte Zei bald das Chlorophyll sich zu bilden beginnt und in Wirkung tr Pflanze durch Kohlensäure-Assimilierung Kohlenhydrate bildet, die Asparagine wieder in den Stoffwechselkreislauf ein und vers den dann rasch, indem sie zur Bildung von Eiweifsstoffen und leb Protoplasma verwandt werden. Sie bilden also nur ein Zwischenp im Haushalt der Pflanze.

Die tierischen Albumine liefern beim Faulen und bei der hy tischen Spaltung dieselben Produkte wie die vegetabilischen Albu es ist das eine interessante Verknüpfungsstelle zwischen dem Pfl und Tierreiche.

Die chemischen Eigenschaften der Asparagingruppe sind bestimmt.

Es sind primäre Basen; ihr Stickstoff also in keinem ringför Gebilde enthalten. Aufserdem besitzen sie eine (oder zwei) Carb gruppen. Durch Einwirkung salpetriger Säure verlieren sie ihre A gruppe und gehen in Oxysäuren von der Atomgruppierung $-CH<^{O}_{C}$ über; sie enthalten also alle die gemeinsame Atomgruppie $-CH<^{NH_2}_{COOH}$. Die meisten dieser Verbindungen gehören zur reihe, doch sind einige (Phenylalanin, Tyrosin, Surinamin) mit e aromatischen Rest verknüpft.

1. Asparaginsäure.

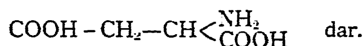
Die *Asparaginsäure*, $C_4H_7NO_4$ *(Amidobernsteinsäure)* findet im jungen Zuckerrohr und in der Rübenmelasse (Scheibler[1]). Sie

[1] Scheibler, J. **1866**, 399.

steht durch Kochen des l-Asparagins mit Alkalien oder mit Mineralsäuren (Plisson[1]). Prismen, in kaltem Wasser und in Alkohol wenig löslich, in heifsem Wasser leichter löslich.

Die Asparaginsäure ist rechtsdrehend in wässeriger Lösung; beim Erhitzen vermindert sich allmählich ihr Drehungsvermögen; bei 75° ist sie inaktiv und wird bei einer noch höheren Temperatur sogar linksdrehend (Cook[2]). Die natürliche Asparaginsäure ist rechtsdrehend in saurer, linksdrehend in alkalischer Lösung. Beim Erhitzen mit Wasser oder mit Ammoniak auf 150° racemisiert sie sich, ebenso wie durch Einwirkung von Salzsäure bei 170 bis 180° und geht so in die *inaktive Asparaginsäure* über (Michael und Wing[3]). Diese letztere entsteht auch durch Vereinigung der natürlichen Asparaginsäure mit derjenigen, welche bei der Zersetzung des Rechtsasparagins entsteht (siehe dort) (Piutti[4])).

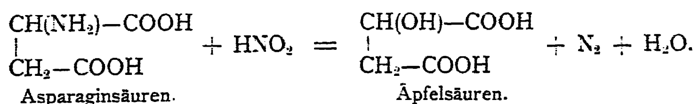
Die Asparaginsäuren stellen drei stereoisomere Modifikationen der *Aminobernsteinsäure*:



$$COOH-CH_2-CH<^{NH_2}_{COOH} \quad \text{dar.}$$

Das folgt:

1. aus der Umwandlung der Asparaginsäuren durch salpetrige Säure in die betreffenden Äpfelsäuren (Piria[5])):

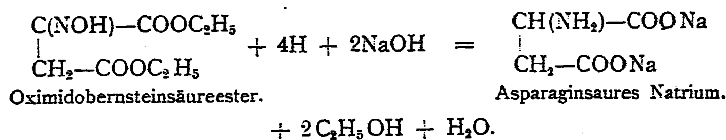


$$\begin{matrix} CH(NH_2)-COOH \\ | \\ CH_2-COOH \end{matrix} + HNO_2 = \begin{matrix} CH(OH)-COOH \\ | \\ CH_2-COOH \end{matrix} + N_2 + H_2O.$$

Asparaginsäuren. Äpfelsäuren.

Die natürliche Asparaginsäure bildet Links-Äpfelsäure, die inaktive Asparaginsäure die inaktive Äpfelsäure.

2. aus mehreren Synthesen der inaktiven Asparaginsäure, insbesonders aus der von Piutti[6]) ausgeführten Überführung der Oxyimidobernsteinsäure mittelst Natriumamalgam in Asparaginsäure:



$$\begin{matrix} C(NOH)-COOC_2H_5 \\ | \\ CH_2-COOC_2H_5 \end{matrix} + 4H + 2NaOH = \begin{matrix} CH(NH_2)-COONa \\ | \\ CH_2-COONa \end{matrix}$$

Oximidobernsteinsäureester. Asparaginsaures Natrium.

$$+ 2C_2H_5OH + H_2O.$$

---

[1]) Plisson, A. ch. (2) **35**, 175; **37**, 81; **40**, 303; **45**, 304.
[2]) Cook, B. **30**, 294.
[3]) Michael und Wing, B. **17**, 2984.
[4]) Piutti, C. r. **103**, 135; B. **19**, 1694.
[5]) Piria, A. ch. (3) **22**, 160.
[6]) Piutti, *Atti della reale Academia dei Lincei*, **1887**, (2), 300.

Die inaktive Asparaginsäure ist in neuerer Zeit von E. Fisc in ihre optisch aktiven Antipoden zerlegt worden.

2. Asparagin.

Man hat in den verschiedensten Pflanzen das Asparagin, C_4H_8 aufgefunden, welches darin in zwei optisch-aktiven Formen vorko die sich nur durch das Vorzeichen ihres Drehungsvermögens einander unterscheiden.

Das *Links-Asparagin* wurde im Jahre 1805 von Vauquelin Robiquet[2]) in jungen Spargelkeimlingen (*Asparagus officinales* L., Fa der Liliaceen) entdeckt. In kaltem Wasser ist es nur wenig lö durch heifses Wasser wird es reichlich gelöst und scheidet sich da beim Erkalten in Form grofser Prismen ab, die ein Molekül Kry wasser enthalten und wasserfrei bei 234–235° schmelzen (Michael

Es ist fast unlöslich in Alkohol und Äther, reagiert schwach s und hat einen faden, ziemlich unangenehmen Geschmack. Wie angegeben, ist es linksdrehend und behält diese Drehungsrichtung in alkalischer Lösung bei; in saurer Lösung dreht es aber nach re

Das *Rechts-Asparagin* wurde im Jahre 1886 von Piutti[4]) aus Wic keimlingen (*Vicia sativa* L., Familie der Leguminosen) gewonnen. ähnelt in jeder Beziehung seinem Isomeren, nur dafs es auffallen weise angenehm süfs schmeckt. Dieses Asparagin dreht in neutr oder alkalischer Lösung nach rechts, in saurer nach links.

Es ist bisher noch nicht gelungen, durch Vereinigung der be aktiven Modifikationen das inaktive Asparagin zu erhalten; in Pflanzen ist es auch noch nicht beobachtet worden. Immerhin ist inaktives Asparagin (α-Asparagin) bekannt, und zwar hat man es syn tisch von der inaktiven Asparaginsäure aus dargestellt (s. folg. Seit

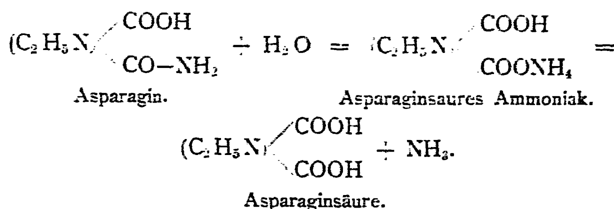
Die Asparagine sind die Monoamide der Asparaginsäuren.

Beim Erhitzen mit Wasser in geschmolzenen Röhren wandeln sich in asparaginsaures Ammonium um (Boutron und Pelouze[5]).

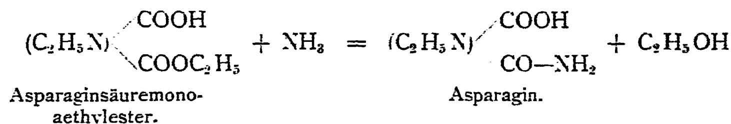
Durch Einwirkung von Säuren und von Alkalien werden Asparagine in Asparaginsäuren und Ammoniak gespalten (Plisso Jede der drei Asparaginmodifikationen liefert also die entspreche Asparaginsäure:

---

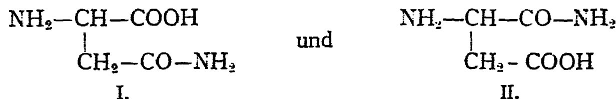
[1]) Fischer, B. **32**, 2451.
[2]) Vauquelin und Robiquet, *Annales de chimie*, **57**, 88.
[3]) Michael, B. **28**, 1629.
[4]) Piutti, C. r. **103**, 135.
[5]) Boutron und Pelouze, A. ch. **52**, 90.
[6]) Plisson, A. ch. (2) **35**, 175; **37**, 81; **40**, 303; **45**, 304.



Durch Umkehrung der Reaktion konnte Piutti [1]) die Synthese de Asparagine von der inaktiven Asparaginsäure ausführen. Durch Überführung dieser in ihren Monoaethyläther und durch Erhitzen desselben mit alkoholischem Ammoniak erhielt er hierbei neben dem inaktiven Asparagin ein Gemisch der beiden aktiven Asparagine, welche er mechanisch durch Auslesen der entgegengesetzt hemïedrischen Krystalle trennen konnte.

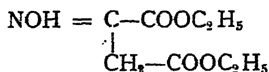


Der blofse Beweis, dafs die Asparagine die Monoamide der Asparaginsäuren sind, genügt indessen noch nicht, ihre Konstitution absolut sicher festzulegen. Denn die Asparaginsäuren können zwei isomere Monoamide geben, entsprechend den beiden folgenden Formeln:



Welche dieser Formeln kommt nun den Asparaginen zu?

Diese Frage ist durch die Arbeiten von Piutti [2]) gelöst worden Es gelang ihm nämlich durch Reduktion des Oximidooxalessigesters



mittelst Natriumamalgam und partieller Verseifung der so entstandenen Verbindung zwei verschiedene Monoaethylester der Asparaginsäure zu erhalten; der eine schmilzt bei 165°, der andere bei 200°.

In der That lassen sich zwei derartige Verbindungen erwarten, je nachdem, ob das eine oder das andere der Aethylradikale bei der Verseifung eliminiert wird:

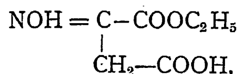
---

[1]) Piutti, G. **17**, 126; **18**, 457.
[2]) Piutti, G. **18**, 457.

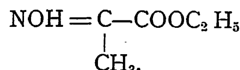


III. IV.

Ebert[1]) hatte nun vorgängig durch Zerlegung des Succi bernsteinsäureesters einen Monoaethylester der Oximinobernsteins erhalten, welcher zweifellos folgende Formel:



haben mufs; denn durch Kohlensäureabspaltung entsteht aus ihm Oximinopropionsäureester:



Nun fand Piutti, dafs der obige Oximinobernsteinsäureester bei Behandlung mit Natriumamalgam den bei 165° schmelzenden Aspara säuremonoaethylester bildet. Dieser besitzt also die Formel IV, währ die Konstitution seines bei 200° schmelzenden Isomeren durch Formel III ausgedrückt wird.

Durch Behandlung dieser beiden Asparaginsäureester mit a holischem Ammoniak konnte Piutti weiterhin in jedem derselben Aethoxylgruppe durch die Aminogruppe ersetzen. So erhielt er z Monoamide, die den Formeln I und II entsprechen.

Dabei liefert der bei 165° schmelzende Ester (Formel IV) Asparagin von der Konstitution der Formel II, das inaktiv ist.

Der bei 200° schmelzende Ester gab im Gegenteil ein Geme von Rechts- und Linksasparagin, woraus für diese die durch Formel I ausgedrückte Konstitution folgt.

Das inaktive oder α-Asparagin ist daher mit den aktiven o β-Asparaginen nicht strukturidentisch.

Die Asparagine sind ohne besondere physiologische Wirkung.

3. Glutaminsäure.

Die Glutaminsäure $C_5H_9NO_4$ wurde 1866 zuerst von Ritthause erhalten beim Kochen von Pflanzenalbuminaten mit verdünnter Schwe säure; sie findet sich auch in der Rübenmelasse (Scheibler[3])) und den Wicken- und Kürbiskeimlingen (Gorup-Besanez[4])).

---

[1]) Ebert, A. 229, 45.
[2]) Ritthausen, J. pr. 99, 6, 454.
[3]) Scheibler, B. 2, 296.
[4]) Gorup-Besanez, B. 10, 780.

Sie bildet Krystalle, die in kaltem Wasser wenig löslich sind, unlöslich in Alkohol und in Äther; sie schmilzt bei 208° unter Zersetzung. In neutraler und saurer Lösung ist sie rechtsdrehend; in alkalischer linksdrehend. Beim Erhitzen mit Baryt auf 150° wandelt sie sich in die *inaktive Glutaminsäure* um, Schmelzpunkt 198°. Diese läfst sich durch wiederholte Umkrystallisation aus Wasser in die beiden aktiven Komponenten wieder spalten (Menozzi und Appioni[1]). Die von E. Fischer[2]) in neuerer Zeit angegebene Spaltungsmethode der inaktiven Glutaminsäure in ihre aktiven Komponenten durch Krystallisation des benzoylglutaminsauren Strychnins dürfte indes der ersteren Spaltungsweise vorzuziehen sein.

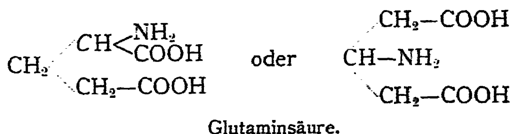
Durch Behandlung der Glutaminsäure mit salpetriger Säure entsteht eine hydroxylhaltige Säure von der Formel $C_5H_8O_5$ (γ-Hydroxylglutarsäure), die mit Jodwasserstoffsäure reduziert, in die Glutarsäure:



$$COOH-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

übergeht (Ritthausen[3])).

Danach erscheint die Glutaminsäure als ein Aminoderivat der Glutarsäure:



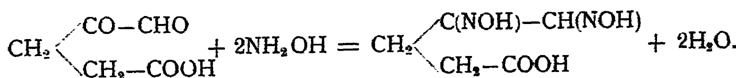
$$CH_2\begin{cases}CH<^{NH_2}_{COOH}\\CH_2-COOH\end{cases} \quad \text{oder} \quad CH-NH_2\begin{cases}CH_2-COOH\\CH_2-COOH\end{cases}$$

Glutaminsäure.

Da die Glutaminsäure nun optisch aktiv ist, mufs sie ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen, also die Konstitution der ersten der beiden fraglichen Formeln besitzen.

Diese Formel der Glutaminsäure wird auch durch die Synthese der inaktiven Glutaminsäure bestätigt, die von Wolff[4]) mittels folgender Reaktionen bewirkt wurde:

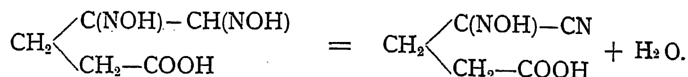
1. Die Glyoxylpropionsäure giebt mit Hydroxylamin ein Dioxim (γ-δ-Diisonitrosovaleriansäure):



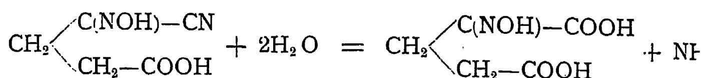
$$CH_2\begin{cases}CO-CHO\\CH_2-COOH\end{cases} + 2NH_2OH = CH_2\begin{cases}C(NOH)-CH(NOH)\\CH_2-COOH\end{cases} + 2H_2O.$$

[1]) Menozzi und Appioni, *Atti della reale Academia dei Lincei*, **1891**, (1) 33.
[2]) E. Fischer, B. **32**, 2451.
[3]) Ritthausen, J. pr. **103**, 239.
[4]) Wolff, A. **260**, 79.

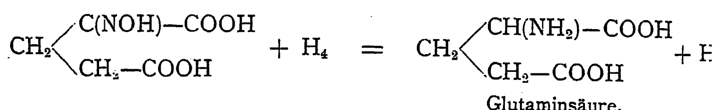
2. Dieses Dioxim liefert bei aufeinanderfolgender Behandlung konzentrierter Schwefelsäure und kalter Natronlauge die Isonitrosoc buttersäure:



3. Diese wird durch Kochen mit Alkalien verseift und geht in Isonitrosoglutarsäure über:



4. Durch Reduktion dieser letzteren mit Zink und Salzsäure bi sich inaktive Glutaminsäure:



4. Glutamin.

Das Glutamin $C_5H_{10}N_2O_3$ ist im Pflanzenreich auch recht breitet. Es scheint in gewissen Familien das Asparagin, das niederes Homologes ist, zu vertreten, so besonders bei den Crucife: Es wurde im Jahre 1877 von Schulze und Urich [1]) in der Runkelr entdeckt. Es krystallisiert in feinen Nadeln; in Wasser ziemlich le löslich; unlöslich in Alkohol. Es ist in neutraler Lösung inaktiv; saurer rechtsdrehend.

Beim Kochen mit Barytwasser wird das Glutamin in Glutar säure und Ammoniak gespalten (Schulze und Urich); es ersch danach als das Monoamid dieser Säure:



Die experimentelle Entscheidung zwischen diesen beiden Form steht noch aus. Man kann nur nach Analogieschlüssen mit dem Aspara und den anderen Basen derselben Gruppe, die alle die freie Carbo: und die Aminogruppe an demselben Kohlenstoffatom haben, die Form als die viel wahrscheinlichere annehmen.

---

[1]) Schulze und Urich, B. **10**, 85; Schulze und Boſshard, B. **16**, 3 E. Schulze, B. **29**, 1882.

5. Alanin.

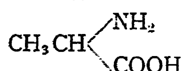
Das Alanin $C_3H_7NO_2$ (*α-Aminopropionsäure*) ist bisher nur einmal aus dem Pflanzenorganismus gewonnen worden (Bleunard [1]) und zwar als Spaltungsprodukt des in den Erbsensamen enthaltenen Legumins. Es entsteht aus diesem beim Erhitzen mit Barythydrat.

Als Muttersubstanz der in den Pflanzen sehr verbreiteten Basen *Phenylalanin* und *Tyrosin* hat es aber für uns hier doch eine gewisse Bedeutung.

Das Alanin (inaktiv) krystallisiert in Nadeln, löst sich leicht in Wasser, schwieriger in Alkohol; in Äther ist es unlöslich, Schmelzpunkt 293° unter Zersetzung.

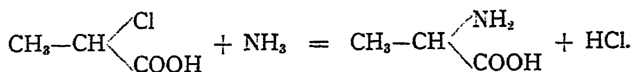
Das Alanin läſst sich optisch aktivieren; die aktiven Alanine (Schmelzpunkt 297°) zeigen nur sehr schwache Drehung; in salzsaurer Lösung wird aber das Polarisationsvermögen bedeutend erhöht (Fischer [2]).

Die Konstitution des Alanins:

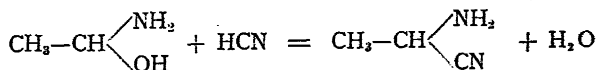


ergiebt sich durch seine Überführung mittels salpetriger Säure in α-Milchsäure und ferner aus folgenden beiden Synthesen:

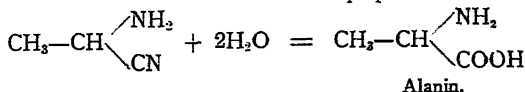
1. Aus α-Chlorpropionsäureester mittels Ammoniak (Kolbe [3]):



2. Aus Aldehydammoniak und Blausäure durch Einwirkung von Salzsäure (Strecker [4]):



Nitril der α-Aminopropionsäure.



Alanin.

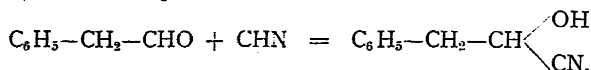
a) Das **Phenylalanin** $C_9H_{11}NO_2$ wurde von Schulze und Barbieri [5]) aus den Lupinenkeimlingen gezogen. Krystallisiert in Prismen oder in

[1]) Bleunard, A. ch. [5] **26**, 47.
[2]) Fischer, B. **32**, 2451.
[3]) Kolbe, A. **113**, 220.
[4]) Strecker, A. **75**, 29.
[5]) Schulze und Barbieri, B. **12**, 1924; **14**, 1785; **16**, 1711.

Blättchen, die in kaltem Wasser wenig löslich sind, wodurch es sich von den bisher besprochenen Asparaginderivaten unterscheidet; sehr wenig löst es sich in Alkohol, unlöslich ist es in Äther. Schmelzpunkt 263—265° unter Zersetzung.

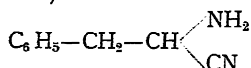
Das Phenylalanin stellt die *Phenyl-α-Aminopropionsäure* vor, was aus folgenden beiden Synthesen hervorgeht (Erlenmeyer und Lipp[1]), Erlenmeyer jun.[2]).

1. Phenylacetaldehyd und Blausäure vereinigen sich unter Bildung des Nitrils der α-Phenylmilchsäure:



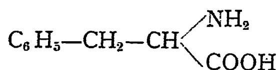
$$C_6H_5-CH_2-CHO + CHN = C_6H_5-CH_2-CH\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown CN.\end{matrix}$$

Aus diesem bildet sich durch Ammoniakeinwirkung das Nitril der Phenyl-α-Aminopropionsäure,



$$C_6H_5-CH_2-CH\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown CN\end{matrix}$$

Dieses wird dann mittels Salzsäure zum Phenylalanin

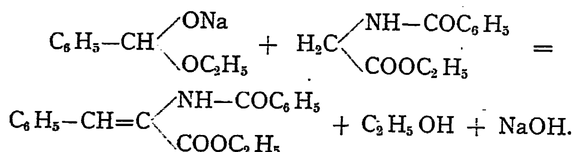


$$C_6H_5-CH_2-CH\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown COOH\end{matrix}$$

Phenylalanin.

verseift.

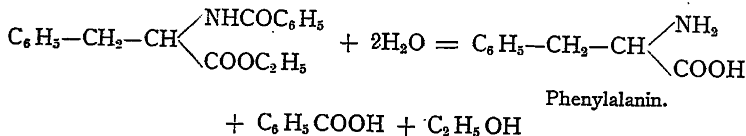
2. Benzaldehyd und Hippursäure kondensieren sich unter Einwirkung von Natrium und Natriumalkoholat zum Benzoylamidozimmtsäureester:



$$C_6H_5-CH\begin{matrix}\diagup ONa \\ \diagdown OC_2H_5\end{matrix} + H_2C\begin{matrix}\diagup NH-COC_6H_5 \\ \diagdown COOC_2H_5\end{matrix} =$$

$$C_6H_5-CH=C\begin{matrix}\diagup NH-COC_6H_5 \\ \diagdown COOC_2H_5\end{matrix} + C_2H_5OH + NaOH.$$

Durch Reduktion mit Natriumamalgam entsteht daraus die α-Benzoylamidophenylpropionsäure, welche beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 150° gespalten wird und Phenylalanin bildet:



$$C_6H_5-CH_2-CH\begin{matrix}\diagup NHCOC_6H_5 \\ \diagdown COOC_2H_5\end{matrix} + 2H_2O = C_6H_5-CH_2-CH\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown COOH\end{matrix}$$

Phenylalanin.

$$+ C_6H_5COOH + C_2H_5OH$$

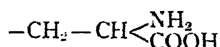
[1]) Erlenmeyer und Lipp, A. **219**, 170.
[2]) Erlenmeyer jun., A. **275**, 13.

b) **Tyrosin** $C_9H_{11}NO_3$ (*p-Oxyphenylalanin*) wurde im Jahre 1846 von Liebig[1]) beim Schmelzen von Käse mit Kali aufgefunden; von Schulze und Barbieri[2]) wurde es aus den Kürbis- und Lupinenkeimlingen gezogen und von V. Lippmann[3]) aus der Zuckerrübenmelasse.

Es bildet seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 235°, löst sich schwer in kaltem Wasser (wie das Phenyalanin), ziemlich leicht in heifsem; in Alkohol ist es fast unlöslich; ganz unlöslich in Äther. Es ist in neutraler und saurer Lösung linksdrehend.

Das Tyrosin ist die para-Hydroxylverbindung des Phenylalanins:

HO—



$-CH_2-CH<^{NH_2}_{COOH}$

Tyrosin

In der Kalischmelze wird es in p-Oxybenzoësäure, Essigsäure und Ammoniak gespalten (Barth[4])).

Erlenmeyer und Lipp[5]) synthetisierten es durch Nitrierung des Phenylalanins, Reduktion der so gebildeten Nitroverbindung mit Zinn und Salzsäure und darauffolgender Behandlung mit salpetriger Säure.

Erlenmeyer jun. und Halsey[6]) gelangten auch zum Tyrosin, indem sie in der Phenylalanin-Synthese aus Hippursäure und Benzaldehyd den letzteren durch den p-Oxybenzaldehyd ersetzten.

c) **Surinamin** $C_{10}H_{13}NO_3$ wurde 1824 von Hüttenschmid[7]) in der Rinde von *Geoffroya surinamensis* Murr. (Familie der Leguminosen) aufgefunden und als wurmtreibendes Mittel angewandt. Später wurde es aus verschiedenen anderen Pflanzen gewonnen und mit verschiedenen Namen bezeichnet: *Ratanhin* (Ruge[8]), Kreitmair[9])), *Angelin* (Peckolt[10])), *Geoffroyin* (Winckler[11])), *Andirin* (Hiller[12])).

Das Surinamin krystallisiert aus heifsem Wasser in Nadeln, die bei 257° unter Zersetzung schmelzen. In kaltem Wasser und Alkohol

---

1) Liebig, A. **57**, 127.
2) Schulze und Barbieri, B. **11**, 710, 1234; **12**, 1574.
3) V. Lippmann, B. **17**, 2835.
4) Barth, A. **136**, 110.
5) Erlenmeyer und Lipp, A. **219**, 170.
6) Erlenmeyer jun. und Halsey, B. **30**, 2981; A. **307**, 138.
7) Hüttenschmid, *Magazin für Pharmacie*, **7**, 287.
8) Ruge, J. **1862**, 493.
9) Kreitmair, A. **176**, 64.
10) Peckolt, *Zeitschrift des österreichischen Apothekervereins*, **1868**, 518.
11) Winckler, *Jahrbuch der Pharmacie* **2**, 159.
12) Hiller, A. Pharm. **230**, 513.

ist es wenig löslich, unlöslich in Äther. Es hat den Charakter einer einsäurigen Base und einer zweibasischen Säure, besitzt also, da es nur drei Sauerstoffatome enthält, wahrscheinlich eine Phenolgruppe.

Die Eigenschaften des Surinamins bieten so nahe Beziehungen zum Tyrosin, dafs es allgemein als ein höheres Homologes des Tyrosins aufgefafst wird. Indessen wissen wir in keiner Weise, ob es ein am Stickstoff methyliertes Tyrosin vorstellt, ob die Methylgruppe im Benzolkern ist oder ob sie sich in der Seitenkette des Tyrosins befindet.

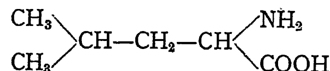
6. Leucin.

Das Leucin $C_6H_{13}NO_2$ *(α-Aminoisobutylessigsäure)* wurde 1818 von Proust[1]) aus dem Glutin und aus Käse durch Faulenlassen desselben gewonnen. Es ist im Tierreich sehr verbreitet; Röhmann[2]) stellte es neuerdings aus Caseïn durch Trypsineinwirkung dar.

Im Pflanzenorganismus trifft man es vielfach, wie im Fliegenschwamm *(Amanita muscaria* Pers.*)*, in den Keimlingen der Wicke, Lupine und des Kürbis, in der Rübenmelasse, in den Kartoffeln, im Mutterkorn etc.

Es krystallisiert in glänzenden Blättchen, vom Schmelzpunkt 170°, wenig löslich in kaltem Wasser und Alkohol, leicht löslich in heifsem. In neutraler Lösung ist es linksdrehend; in salzsaurer rechtsdrehend. Beim Erhitzen mit Barytwasser auf 150—160° verwandelt es sich in *inaktives Leucin* (Schulze[3])). Durch Salpetersäureeinwirkung wird es zur Oxycapronsäure $C_5H_{10}(OH)(COOH)$ oxydiert.

Das Leucin ist die α-Aminoverbindung der Isocaprylsäure oder der Isobutylessigsäure. Schulze und Likiernik[4]) haben in der That das inaktive Leucin



Leucin.

durch aufeinanderfolgende Behandlung des Isovaleraldehyd-Ammoniaks mit Blausäure und Salzsäure erhalten, genau der Alaninsynthese entsprechend. (Siehe dort.)

Das inaktive Leucin wird durch *Penicillium glaucum* in die Rechts-Modifikation verwandelt; aber man hat bisher noch nicht die Links-

---

1) Proust, A. ch. (2) **10**, 40.
2) Röhmann, B. **30**, 1978.
3) Schulze, *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **9**, 108; **10**, 135.
4) Schulze und Likiernik, B. **24**, 669; **25**, 56.

Verbindung erhalten können, die mit dem natürlichen Leucin identisch sein müfste.

7. Arginin.

Das Arginin $C_6H_{14}N_4O_2$ wurde von Schulze und Steiger und Schulze[1]) in den Kürbis- und besonders in den Lupinenkeimlingen aufgefunden, wo es durch Zerfall der Pflanzen-Eiweifsstoffe entsteht. Man wies es auch in der Runkelrübe[2]) und in mehreren Coniferen nach. Es bildet ferner ein Zersetzungsprodukt des tierischen Albumins.

Das Arginin ist bisher nur in seinen Salzen bekannt, deren Lösungen rechtsdrehend sind; es ist ohne besondere physiologische Wirkung.

Durch Einwirkung salpetriger Säure entwickelt sich Stickstoff (primäre Base). Beim Erhitzen mit Barytwasser zerfällt das Arginin in Ornithin, Harnstoff und Ammoniak (Schulze und Likiernik[3]), Schulze und Winterstein[4])).

Das *Ornithin* ist nun nach den Untersuchungen von Ellinger[5]) *αδ-Diaminovaleriansäure* $NH_2CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$, da es sich durch bakterielle Spaltung in Kohlensäure und in das bekannte *Tetramethylendiamin (Putrescin)* zerlegen läfst:

$$\underset{\text{Ornithin.}}{(NH_2)CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH} = CO_2 + \underset{\text{Tetramethylendiamin.}}{(NH_2)CH_2-CH_2-CH_2-CH_2(NH_2)}$$

Weiterhin konnten dann Schulze und Winterstein das Arginin synthetisieren, indem sie molekulare Mengen Ornithin und Cyanamid in wässeriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur auf einander reagieren liefsen.

Hierbei vollzieht sich die Synthese des Arginins in folgender Weise:

$$\underset{\text{Ornithin.}}{(NH_2)CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH} + \underset{\text{Cyanamid.}}{CNNH_2} =$$

$$\underset{\text{Arginin.}}{C(NH_2)(=NH)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH}$$

[1]) Schulze und Steiger, B. **19**, 1177; Schulze, B. **24**, 1098.
[2]) V. Lippmann, B. **29**, 2645.
[3]) Schulze und Likiernik, B. **24**, 2701.
[4]) Schulze und Winterstein, B. **30**, 2880; **32**, 3191.
[5]) Ellinger, B. **31**, 3183; **32**, 3542.

Das Arginin läfst sich nach dieser Formel auch als ein Guanidinderivat auffassen.

An dieser Stelle wollen wir noch auf die Rolle hinweisen, die diesen eben besprochenen Aminocarbonsäuren in pflanzenphysiologischer Beziehung beim Aufbau der Alkaloïde wohl zukommt.

Wir erinnern uns (S. 28), dafs die ringförmigen Piperidone und Pyrrolidone aus den offenen Aminocarbonsäuren durch Wasserabspaltung entstehen, und da wir hier nun gesehen, dafs diese Aminocarbonsäuren die Spaltungsprodukte der Pflanzeneiweifsstoffe sind, so scheint ein gerader einfacher Weg vorzuliegen, der die Bildung der Alkaloïde aus den Eiweifsstoffen der Pflanze erklärt.

XXV. Gruppe des Cholins.

Diese Gruppe umfaſst drei Alkaloïde, die durch ihre Konstitution in enger Beziehung zu einander stehen.

1. Cholin . . . . . . $C_5H_{15}NO_2$
2. Muscarin . . . . . $C_5H_{15}NO_3$
3. Betaïn . . . . . . $C_5H_{13}NO_3$

1. Cholin.

Das Cholin *(Sinkalin, Bilineurin, Amanitin)* wurde von Babo und Hirschbrunn[1]) im Jahre 1851 durch Spaltung des Sinapins mit Barythydrat gewonnen und unter den Namen Sinkalin beschrieben.

Im Jahre 1875 erhielten Schmiedeberg und Harnack[2]) das Cholin aus dem Fliegenschwamm *(Amanita muscaria* Pers.*)* und nannten es *Amanitin*; es findet sich darin neben dem Muscarin.

Seinen Namen erhielt das Cholin von Strecker[3]), der es auch in der tierischen Galle (χολή) auffand. Von allen Alkaloïden findet sich das Cholin im Pflanzenreich am häufigsten; es bildet sich unterschiedslos in den verschiedensten Pflanzengattungen, die botanisch gar keine Beziehungen zu einander haben. Es ist sehr wahrscheinlich ein konstant vorkommendes Produkt des Pflanzenlebens, das zum Aufbau aller Pflanzenzellen notwendig ist.

So hat man das Cholin in den Samen folgender Pflanzen beobachtet: der Erbse, des Hafers, Sesams, Hanfes, der Lupine, der Gerste, des Kürbis, der Wicke, Linse, Bohne, Baumwolle, des Bockshorns und Strophantus; in den Früchten der Rotbuche, in der Arecanuſs, in den bitteren Mandeln, in der Kartoffel, Runkelrübe, Morchel und in anderen Schwämmen, in der Rinde der Brechwurzel und der Cascarilla, des Calmus und der Scopolia, in den Blättern der Tollkirsche, des

---

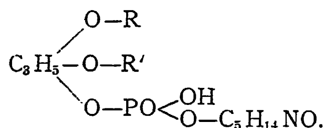
1) Babo und Hirschbrunn, A. **84**, 10.
2) Schmiedeberg und Harnack, *Chemisches Centralblatt*, **1875**, 629.
3) Strecker, A. **123**, 353; **148**, 76.

Bilsenkrautes, des Klees, von Cytisus und mehrerer Gramineen, im Thee etc; endlich auch im Wein und Bier.

Das Cholin findet sich, wie schon erwähnt, auch im tierischen Organismus; Liebreich gewann es im Jahre 1865 durch Behandlung des Ochsenhirns mit Barythydrat. Gewöhnlich stellt man es aus dem Eidotter dar, indem man diesen mit Ätzbaryt kocht.

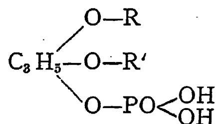
Diese verschiedenen Tier- wie Pflanzen-Stoffe enthalten das Cholin ursprünglich nicht als solches, sondern in Form komplizierterer Verbindungen, die *Lecithine* genannt werden; basische Körper, in Wasser, Alkohol und Äther löslich.

Die Konstitution dieser ergiebt sich aus ihrer Zersetzung bei der Einwirkung von Säuren oder Alkalien, wobei sie schliesslich in Cholin, Glycerin, Phosphorsäure und höhere Fettsäuren zerfallen. Danach giebt man ihnen folgende allgemeine Formel:



Hierin bedeuten R und R' die Radikale der Stearin-, Palmitin- oder Ölsäure.

Dieser Zerfall des Lecithins verläuft in zwei Stufen, indem sich zuerst Cholin und *Glycerylphosphorsäureester:*



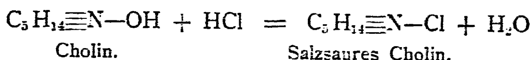
bildet. Dieser Letztere zerfällt dann weiter in Fettsäuren, Glycerin und Phosphorsäure.

Die Lecithine spielen im Pflanzenorganismus eine wichtige Rolle und scheinen mit dem Chlorophyll in naher Beziehung zu stehen. Möglicherweise ist sogar das Chlorophyll selber ein Lecithinderivat und die Lecithine entstehen durch den Zerfall des Chlorophylls; diese Annahme ist aber noch keineswegs bewiesen.

Das Cholin ist eine nicht krystallisierbare, syrupöse Substanz, an der Luft zerfliesslich, in Wasser in jedem Verhältnis löslich. Es reagiert stark alkalisch; physiologisch ist es nur wenig wirksam.

Es ist eine quaternäre Base vom Typus des Ammoniums; sein Stickstoffatom ist fünfwertig und mit einer seiner Valenzen an eine Hydroxylgruppe gebunden. Die Bildung seiner Salze findet unter

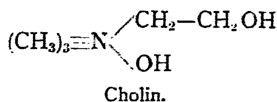
Wasseraustritt statt, wobei das Hydroxyl durch das Säureradikal ersetzt wird:



$$C_5H_{14}{\equiv}N{-}OH + HCl = C_5H_{14}{\equiv}N{-}Cl + H_2O$$

Cholin. Salzsaures Cholin.

Die Konstitution des Cholins als *Trimethyloxyaethylammoniumhydroxyd:*

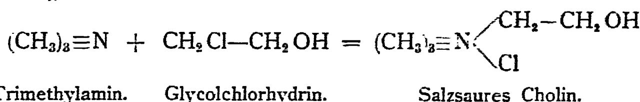


$$(CH_3)_3{\equiv}N\begin{matrix}{-}CH_2{-}CH_2OH\\{-}OH\end{matrix}$$

Cholin.

wird durch folgende Synthesen bestimmt:

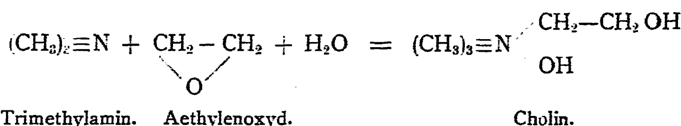
1. Durch Erhitzen des Trimethylamins mit Glycolchlorhydrin (Würtz[1]):



$$(CH_3)_3{\equiv}N + CH_2Cl{-}CH_2OH = (CH_3)_3{\equiv}N\begin{matrix}{-}CH_2{-}CH_2OH\\{-}Cl\end{matrix}$$

Trimethylamin. Glycolchlorhydrin. Salzsaures Cholin.

2. Aus Trimethylamin und Aethylenoxyd durch Stehenlassen in wässeriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur (Würtz[1]):

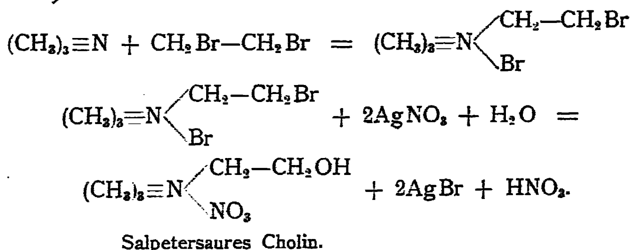


$$(CH_3)_3{\equiv}N + \underbrace{CH_2 - CH_2}_{O} + H_2O = (CH_3)_3{\equiv}N\begin{matrix}{-}CH_2{-}CH_2OH\\{-}OH\end{matrix}$$

Trimethylamin. Aethylenoxyd. Cholin.

Diese zweite Synthese verläuft schon bei gewöhnlicher Temperatur, geht also noch leichter von statten wie die erste, bei der Erhitzen nötig war.

3. In neuerer Zeit liefs Bode[2]) auf Trimethylamin Aethylenbromid reagieren und behandelte die so entstandene Verbindung, das *Trimethylaminaethylenbromid* mit Silbernitrat:



$$(CH_3)_3{\equiv}N + CH_2Br{-}CH_2Br = (CH_3)_3{\equiv}N\begin{matrix}{-}CH_2{-}CH_2Br\\{-}Br\end{matrix}$$

$$(CH_3)_3{\equiv}N\begin{matrix}{-}CH_2{-}CH_2Br\\{-}Br\end{matrix} + 2AgNO_3 + H_2O =$$

$$(CH_3)_3{\equiv}N\begin{matrix}{-}CH_2{-}CH_2OH\\{-}NO_3\end{matrix} + 2AgBr + HNO_3.$$

Salpetersaures Cholin.

[1]) Würtz, C. r. **65**, 1015.

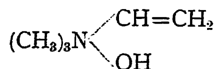
[2]) Bode, A. **267**, 271; A. Pharm. **229**, 469.

Die Konstitution des Cholins folgt auch aus seinen Spaltungsprodukten, eine konzentrierte wässerige Cholinlösung wird beim Kochen in Trimethylamin und Glycol gespalten (Schmiedeberg und Harnack).

Das Cholin tritt in den Vordergrund des Interesses für uns durch seinen Zusammenhang mit den Opiumalkaloïden. Das Morphin liefert nämlich bei seiner Zersetzung eine Base, das *Dimethyloxyaethylamin*: $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-OH$, das bei der Behandlung mit Jodmethyl in Cholin übergeht. Hierdurch erscheinen das Morphin wie das Codeïn und Thebaïn als Cholinderivate (S. 247).

Das salzsaure Cholin giebt bei der Behandlung mit Acetylchlorid und Benzoylchlorid Acetyl- und Benzoylderivate (Bayer[1])) (Nachweis der alkoholischen Hydroxylgruppe).

Dasselbe salzsaure Salz liefert beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf 120—150° das Jodid $(CH_3)_3NJ-CH_2-CH_2J$, das, mit feuchtem Silberoxyd behandelt, in das *Trimethylvinylammoniumhydroxyd:*



übergeht.

Diese letztere Verbindung ist identisch mit dem *Neurin,* einer aufserordentlich giftigen Base, die im Jahre 1865 von Liebreich gleichzeitig mit dem Cholin bei der Behandlung des Rinderhirns mit Barythydrat entdeckt wurde (Bayer[2])).

Durch Einwirkung oxydierender Mittel (Salpetersäure, Chromsäure, Kaliumpermanganat) geht das Cholin in Betaïn über (S. 416).

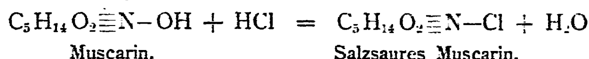
2. Muscarin.

Diese Base ist das giftige Prinzip des Fliegenschwammes *(Amanita muscaria* Pers.). Es wurde daraus im Jahre 1870 von Schmiedeberg und Koppe[3]) gewonnen. Es findet sich auch in einigen anderen Giftpilzen, denen es möglicherweise die Giftwirkung erteilt, ferner nach den Angaben von Marino Zucco und Vignolo[4]) in den Blüten und Früchten von *Cannabis indica,* Fam. der Cannabinaceen.

Es bildet zerfliefsliche Krystalle, die in Wasser und Alkohol ungemein löslich, in Äther unlöslich sind; es ist eine starke Base, besitzt weder Geruch noch Geschmack und ist ein sehr heftiges Gift. Beim Erhitzen wird es unter Trimethylaminbildung zersetzt.

[1]) Bayer, A. **142**, 325.
[2]) Bayer, A. **140**, 311.
[3]) Schmiedeberg und Koppe, B. **3**, 281.
[4]) Marino-Zucco und Vignolo, G. **25**, 262.

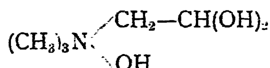
Es mufs ebenso wie das Cholin als ein Ammoniumhydroxyd betrachtet werden; seine Salze entstehen durch Substitution der am fünfwertigen Stickstoff haftenden Hydroxylgruppe durch ein Säureradikal:



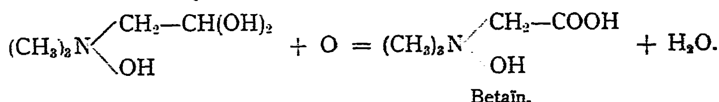
$$C_5H_{14}O_2\equiv N-OH + HCl = C_5H_{14}O_2\equiv N-Cl + H_2O$$

Muscarin. Salzsaures Muscarin.

Die Konstitution des Muscarins ist noch nicht sichergestellt. Bis vor einigen Jahren sah man es als Acetaltrimethylammoniumhydroxyd:

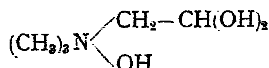


an, aber die zur Synthese des Muscarins ausgeführten Versuche von E. Fischer[1]) durch Methylierung des Acetalamins und diejenigen von Berlinerblau[2]) aus Trimethylamin und Chloracetal gaben eine zwar unter sich identische, aber vom Fliegenpilzmuscarin verschiedene Verbindung. Fischer konnte weiterhin auch zeigen, dafs seine synthetisierte Base in der That die erwartete Konstitution hatte, da sie sich bei der Oxydation mit Silberoxyd in Betaïn überführen liefs:

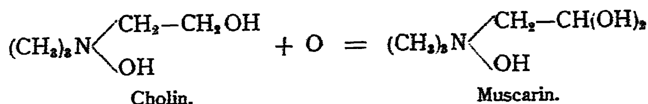


Betaïn.

Zu der Annahme, das Muscarin, wie oben angegeben, als:



anzusehen, hatte eine Mitteilung von Schmiedeberg und Harnack[3]) beigetragen, nach der das Muscarin durch Oxydation des Cholins mit Salpetersäure entstünde:



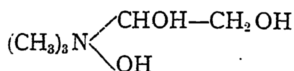
Cholin. Muscarin.

Das so erhaltene „Muscarin“ ist zwar nun dem naturellen Fliegenpilz-Muscarin sehr ähnlich, aber, wie durch sorgfältige Untersuchung, auch in physiologischer Richtung festgestellt wurde, nicht mit demselben identisch (Nothnagel[4]).

[1]) E. Fischer, B. **26**, 468; **27**, 165.
[2]) Berlinerblau, B. **17**, 1139.
[3]) Schmiedeberg und Harnack, *Archiv für experimentelle Pathologie*, **6**, 101; J. **1876**, 804.
[4]) Nothnagel, B. **26**, 801.

Möglicherweise sind die synthetischen Muscarine Stereoisomere des naturellen.

Ein *Isomuscarin*



wurde von Bode[1]) dargestellt.

3. Betaïn.

Das Betaïn wurde im Jahre 1869 von Scheibler[2]) in der Runkelrübe *(Beta vulgaris L.,* Fam. der Chenopodiaceen*)* entdeckt, wo es sich neben einer grossen Zahl anderer Pflanzenstoffe findet. In unreifen Runkelrüben beträgt seine Menge etwa 0,25 %, beim Reifen der Rüben geht diese Menge bis auf 0,1 % zurück; in der Melasse häuft es sich an (bis zu 3 %) und kann daraus gewonnen werden.

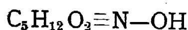
Das Betaïn kommt auch in einigen anderen Pflanzen vor, gewöhnlich vom Cholin und Trigonellin begleitet. Man hat es aus dem Baumwollsamen, aus der Gerste, der Wicke, aus *Chenopodium album* L., aus *Artemisia Cina* Berg., aus den Kartoffelblättern, aus *Lycium barbarum* L., aus *Scopolia atropoïdes* Bercht. und aus der Wurzel von *Althaea officinalis* gewonnen.

Emmerling[3]) hat es unter den Produkten bei der Fäulnis des Weizenklebers gefunden.

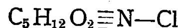
Es krystallisiert aus Alkohol in grossen, sehr hygroskopischen Krystallen, die süfs und erfrischend schmecken. In Wasser und Alkohol ist es sehr leicht löslich; unlöslich in Äther.

Das Betaïn ist eine schwache Base mit neutraler Reaktion, ohne Einwirkung auf das polarisierte Licht; es ist ungiftig.

Ebenso wie das Cholin und Muscarin ist es eine quaternäre Ammoniumbase:

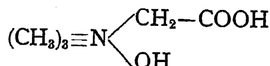


Betaïn.



Salzsaures Betaïn.

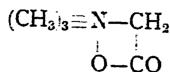
Seine Konstitution geht aus seinen verschiedenen Synthesen hervor. Es ist das Methylhydroxyd des *Dimethylglycocolls:*



---

[1]) Bode, A. **267**, 291.
[2]) Scheibler, B. **2**, 292; **3**, 155; *Zeitschrift für Chemie*, **9**, 279.
[3]) Emmerling, B. **29**, 2721.

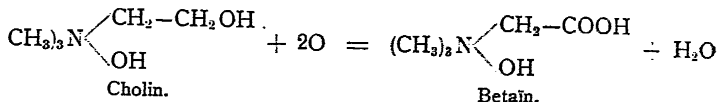
Das Betaïn verliert sehr leicht die Elemente eines Moleküls Wassers; man braucht es blos auf 100° zu erhitzen oder es über Schwefelsäure stehen zu lassen. Das so entstehende Anhydrid:



(Schmelzpunkt: 150°) ist das Prototyp der sogenannten organischen „Betaïne".

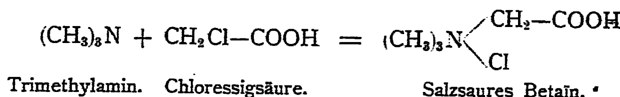
Das Betaïn ist künstlich erhalten:

1. Durch Oxydation des Cholins mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat (Liebreich[2]):

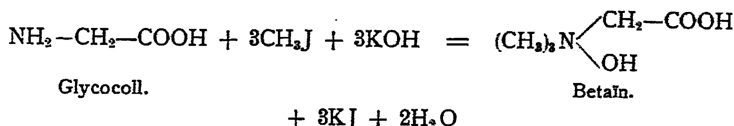


Diese Darstellung des Betaïns aus dem Cholin durch Oxydation weist uns zugleich auf die einfache Beziehung beider zu einander hin. Das Cholin verhält sich demnach zum Betaïn wie ein Alkohol zur entsprechenden Säure.

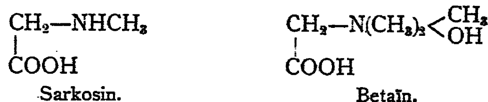
2. Durch Kondensation des Trimethylamins mit Monochloressigsäure (Liebreich[1]):



3. Durch Einwirkung von Jodmethyl auf Glycocoll unter Kalizusatz (Griefs[2]):



Sarkosin. $C_3H_7NO_2$. — Das Sarkosin steht mit dem Betaïn in nahem Zusammenhang; das Sarkosin ist Methylglycocoll, das Betaïn haben wir als Dimethylglycocollmethylhydroxyd kennen gelernt:



[1]) Liebreich, B. **2**, 12, 167; **3**, 761.
[2]) Griefs, B. **8**, 1406.

Das Sarkosin (1847 von Liebig[1]) als Zersetzungsprodukt des Kreatins aufgefunden, wurde von Rosengarten und Strecker[2]) beim Kochen von Caffeïn mit Barythydrat erhalten. Es bildet rhombische Säulen, die in Wasser leicht, in Alkohol aber schwer löslich sind; es schmeckt süfslich und schmilzt bei 210—215° unter Zersetzung. Die oben angegebene Konstitution des Sarkosins folgt aus seiner Synthese aus Methylamin und Chloressigsäure (Volhard[3])).

---

[1]) Liebig, A. **62**, 310.
[2]) Rosengarten und Strecker, A. **157**, 1.
[3]) Volhard, A. **123**, 261.

XXVI. Alkaloïde des Senfsamens.

Die Samen des Senfs, *Sinapis alba* L. und *Sinapis nigra* L., (Fam. der Cruciferen) enthalten zwei Alkaloïde:

das Sinapin . . $C_{16}H_{25}NO_6$ und
das Sinalbin . . $C_{30}H_{42}N_2S_2O_{15}$.

Das erstere findet sich im schwarzen Senf, das letztere im weifsen Senf. Im schwarzen Senf ist aufserdem ein Glycosid: das myronsaure Kalium *(Sinigrin)* $C_{10}H_{16}NS_2KO_9 + H_2O$ enthalten, das bei der Verseifung in Allylsenföl, Glucose und Kaliumbisulfat zerfällt.

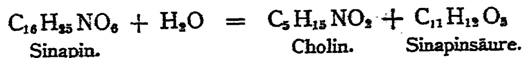
1. Sinapin.

Das Sinapin wurde 1825 von Henry und Garot[1]) entdeckt. Man gewinnt es aus den Senfsamen in Form seiner schwerlöslichen Sulfocyanverbindung, $C_{16}H_{24}NO_5 . SCN + H_2O$, indem man den alkoholischen Senfsamenextrakt mit Rhodankalium versetzt. Das Sinapin entsteht auch bei der Spaltung des Sinalbins (Will und Laubenheimer[2])).

Nach den Angaben von Gadamer[3]) kommt das Sinapin nur im schwarzen Senf, nicht im weifsen Senf vor; dieser enthält vielmehr nur das Sinalbin, das allerdings unter Bildung von Sinapin leicht zerfällt.

Das Sinapin ist im freien Zustand nicht bekannt. Sucht man es aus seiner Sulfocyanverbindung oder aus seinen anderen Salzen zu gewinnen, so erhält man nur eine gelb gefärbte Lösung von stark alkalischer Reaktion, die sich beim Abtreiben des Lösungsmittels zersetzt.

Diese Zersetzung findet noch leichter beim Erhitzen der wässerigen Sinapinlösung mit Alkali statt, indem sich *Cholin* und *Sinapinsäure* bilden (v. Babo und Hirschbrunn[4])):



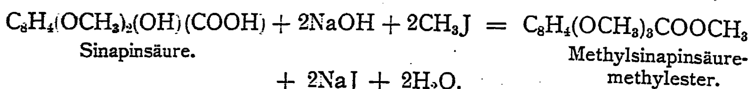
$$\underset{\text{Sinapin.}}{C_{16}H_{25}NO_6} + H_2O = \underset{\text{Cholin.}}{C_5H_{15}NO_2} + \underset{\text{Sinapinsäure.}}{C_{11}H_{12}O_5}$$

[1]) Henry und Garot, *Journal de pharmacie* (2), **20**, 63; **42**, 1.
[2]) Will und Laubenheimer, A. **199**, 150.
[3]) Gadamer, A. Pharm. **235**, 44, 81; B. **30**, 2322, 2330.
[4]) Babo und Hirschbrunn, A. **84**, 10.

Die Konstitution des Cholins kennen wir bereits (S. 411); die *Sinapinsäure* wurde von Remsen und Coale[1]) und dann von Gadamer studiert.

Sie krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 191 bis 192°; bei höherer Temperatur zersetzt sie sich. Sie ist in kaltem Alkohol wenig löslich, noch weniger in Wasser und in Äther. Es ist eine einbasische und zweiatomige Säure und wird durch Salzsäure und Alkohol esterifiziert.

Die Sinapinsäure enthält zwei Methoxyle (Zeisel's Methode) und eine Hydroxylgruppe (Monoacetylderivat). Bei der Behandlung mit Jodmethyl in alkalischer Lösung entsteht der *Methylsinapinsäuremethylester* (Schmelzpunkt 91°) (Gadamer):

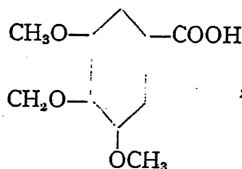


$$C_8H_4(OCH_3)_2(OH)(COOH) + 2NaOH + 2CH_3J = C_8H_4(OCH_3)_3COOCH_3 + 2NaJ + 2H_2O.$$

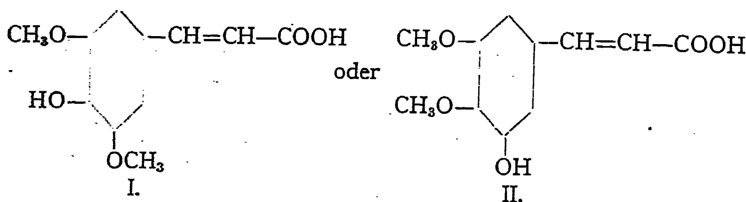
Sinapinsäure. Methylsinapinsäuremethylester.

Bei der Verseifung mit alkoholischem Kali bildet dieser Ester die *Methylsinapinsäure*, $C_8H_4(OCH_3)_3COOH$; Nädelchen vom Schmelzpunkt 124°.

Bei der Oxydation der Methylsinapinsäure mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung erhielt Gadamer die *Trimethylgallussäure:*



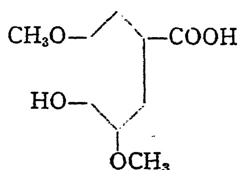
woraus sich für die Sinapinsäure eine der beiden folgenden Formeln ableitet.



Die Entscheidung, welche von diesen Formeln der Sinapinsäure zukommt, konnte Gadamer auch erbringen, indem er die Sinapinsäure acetylierte und die so dargestellte *Acetylsinapinsäure* mit Kaliumpermanganat oxydierte.

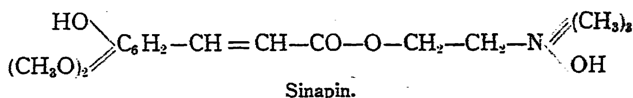
[1]) Remsen und Coale, *American chemical Journal*, **6**, 50.

Bei der Verseifung des Oxydationsprodukts erhielt er eine Dimethylgallussäure, die sich mit der *Syringasäure* (Schmelzpunkt 202°), deren Konstitution von Koerner[1]) als:



erkannt war, identifizierte. Daraus folgt für die Sinapinsäure die Formel I.

Das Sinapin entsteht also aus der Vereinigung der Sinapinsäure mit dem Cholin unter Wasseraustritt; es ist eine quaternäre Base von folgender Formel:



$$\begin{matrix} HO \\ (CH_3O)_2 \end{matrix} > C_6H_2-CH=CH-CO-O-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} (CH_3)_3 \\ OH \end{matrix}$$

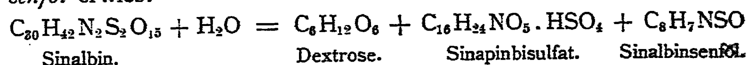
Sinapin.

2. Sinalbin.

Das Sinalbin wurde im Jahre 1879 von Will und Laubenheimer im weifsen Senf entdeckt. Es krystallisiert aus verdünntem Alkohol mit fünf Molekülen Krystallwasser in prismatischen Nadeln, die bei 83—84° schmelzen; wasserfrei schmilzt es bei 139—140° (Gadamer). In Wasser und in kaltem Alkohol ist es wenig löslich, in Äther unlöslich. Seine wässerige Lösung reagiert alkalisch, schmeckt sehr bitter und ist linksdrehend. Durch Alkali werden seine Lösungen intensiv gelb gefärbt.

Das Sinalbin ist ein Glukosid; es läfst sich durch verschiedene Agentien leicht spalten, besonders auch durch das ***Myrosin***, ein Ferment, das sich in den Senfsamen vorfindet. Diese Zersetzung des Sinalbins vollzieht sich auch schon, wenn man pulverisierten Senfsamen mit Wasser stehen läfst, wobei das im Senfsamen enthaltene Myrosin seine fermentative Spaltungswirkung ausübt.

Das Sinalbin zerfällt dabei in Dextrose, schwefelsaures Sinapin und n eine Verbindung von der Formel C_8H_7NSO, die sich als ***Sinalbinsenföl*** erwies:



$$C_{30}H_{42}N_2S_2O_{15} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_{16}H_{24}NO_5 . HSO_4 + C_8H_7NSO$$

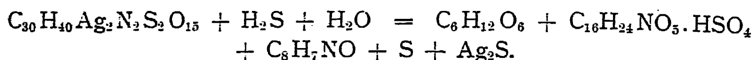
Sinalbin. Dextrose. Sinapinbisulfat. Sinalbinsenföl.

[1]) Koerner, G. 18, 209.

Die Verbindung, C_8H_7NSO stellt ein gelbes Öl von sehr scharfem Geschmack vor, das auf die Haut stark reizend wirkt; es ist in Wasser fast unlöslich, sehr leicht löslich in Alkohol, Äther und in Alkalien.

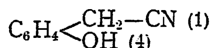
Salkowski[1]) wies seine Konstitution nach, indem er es mit dem *p-Oxybenzylsenföl*, $C_6H_4<^{CH_2-NCS(1)}_{OH(4)}$ identifizieren konnte, das bei der Behandlung von p-Oxybenzylamin mit Schwefelkohlenstoff entsteht.

Das Sinalbin giebt mit Quecksilberchlorid, mit schwefelsaurem Quecksilberoxyd oder Silbernitrat weiſse Metallfällungen, die bei der Behandlung mit Schwefelwasserstoff ähnlich zerfallen, wie wir es oben beim Sinalbin sahen (Will und Laubenheimer, Salkowski):



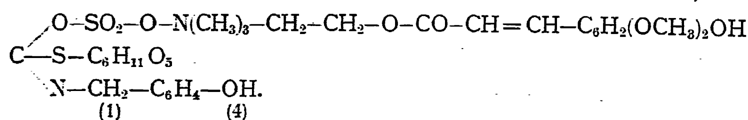
$$C_{30}H_{40}Ag_2N_2S_2O_{15} + H_2S + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_{16}H_{24}NO_5.HSO_4 + C_8H_7NO + S + Ag_2S.$$

Die Verbindung C_8H_7NO, Schmelzpunkt 69°, ergiebt bei der Verseifung unter Ammoniakabspaltung die *p-Oxyphenylessigsäure*, $C_8H_8O_3$, sie stellt also das Nitril derselben vor:



$$C_6H_4<^{CH_2-CN\ (1)}_{OH\ (4)}$$

Demnach hat das Sinapinmolekül folgende Formel (Gadamer):



$$C\begin{cases} O-SO_2-O-N(CH_3)_3-CH_2-CH_2-O-CO-CH=CH-C_6H_2(OCH_3)_2OH \\ S-C_6H_{11}O_5 \\ N-\underset{(1)}{CH_2}-C_6H_4-\underset{(4)}{OH}. \end{cases}$$

[1]) Salkowski, B. **22**, 2137.

XXVII. Trimethylamin.

Das Trimethylamin stellt wie die Basen der Cholingruppe kein Assimilationsprodukt des Pflanzenlebens vor, sondern es ist ein regressives Stoffwechselprodukt und verdankt seine Entstehung dem Zerfall höherer Pflanzenstoff-Komplexe, wie der Lecithine und auch des Cholins. Man hat es in einer ganzen Reihe von Pflanzen angetroffen.

Dessaignes[1]) entdeckte es im Jahre 1851 in den Blättern von *Chenopodium vulvaria* L. (Fam. der Chenopodiaceen). Später fand man es auch in den Blüten der Eberesche, des Hagedorns, des Birnbaums, in den Samen der Rotbuche, im *Arnica montana*, im Mutterkorn, im Fliegenschwamm, im *Mercurialis annua*, in der Runkelrübe, bei der Fäulnis des Weizenklebers etc.

Man gewinnt es aus diesen Pflanzen durch einfache Destillation mit Wasser und Alkali. Es liefse sich demnach denken, dafs das Trimethylamin erst bei dieser Gewinnungsweise durch Zerlegung komplizierterer basischer Verbindungen entsteht. Das ist aber nicht der Fall; nach Untersuchungen von Wicke[2]) ist das Trimethylamin als solches in den Pflanzen enthalten.

Im selben Jahre, als das Trimethylamin entdeckt wurde, wurde es von Hofmann[3]) auch schon durch Einwirkung von Jodmethyl auf Ammoniak synthetisiert.

Das Trimethylamin ist eine starke Base (Siedepunkt 3,5°). In Wasser, Alkohol und Äther in jedem Verhältnis löslich; es riecht unangenehm fischartig.

Andere Alkylamine als das Trimethylamin trifft man im Pflanzenorganismus selten an.

---

[1]) Dessaignes, C. r. **33**, 358; **43**, 670.
[2]) Wicke, A. **91**, 121; **124**, 338.
[3]) Hofmann, A. **79**, 11; **83**, 116.

Das *Dimethylamin* liefs sich in faulenden Pilzen nachweisen, das *Methylamin* in der Rübenmelasse und im Mercurialis annua (Schmidt[1])); das *Aethylamin* im faulenden Weizenmehl; das *Propylamin* schliefslich im Mutterkorn (Wenzell[2])).

[1]) Schmidt, A. **193**, 73.
[2]) Wenzell, J. **1864**, 14.

XXVIII. Verschiedene Alkaloïde.

Von den übrigen Alkaloïden, deren Konstitution uns zwar noch unbekannt ist, deren empirische Formel aber heute im allgemeinen sicher gestellt erscheint, wollen wir folgende aufführen:

1. **Stachydrin.** $C_7H_{13}NO_2 + H_2O$. — In den Wurzelknollen von *Stachys tuberifera* Bunge (Labiatae); in den Blättern von *Citrus Aurantium* L. (Hesperideae). Zerfliefsliche Krystalle, in Wasser sehr leicht löslich. Schmelzpunkt 210°. Enthält ein Carboxyl und zwei *N*-Methyle. Wird durch sehr konzentriertes Alkali zersetzt, wobei Dimethylamin entsteht.

2. **Alkaloïde der Blätter von Ephedra vulgaris** Rich. (Gnetaceae).

Ephedrin, $C_{10}H_{15}NO$. — Krystallisiert; siedet unzersetzt bei 255°. Sekundäre Base. Wirkt mydriatisch. Liefert beim Kochen mit Goldchlorid in wässeriger Lösung Methylamin und Benzaldehyd. Aus *Ephedra monostachia* ist ein ebenfalls Ephedrin benanntes Alkaloïd isoliert worden von der Zusammensetzung $C_{13}H_{19}NO$; krystallisiert, Schmelzpunkt 112°.

Pseudoephedrin, $C_{10}H_{15}NO$. — Krystalle vom Schmelzpunkt 114 bis 115°. Sekundäre Base. Wirkt mydriatisch. Schmeckt bitter. Enthält ein Hydroxyl. Liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Benzoësäure. Durch konzentrierte Salzsäure von 180° entsteht Methylamin und ein Öl, das bei der Oxydation Benzoësäure ergiebt.

3. **Damascenin.** $C_{10}H_{15}NO_3$. — In den Samenschalen von *Nigella Damascena* L. (Ranunculaceae). Prismen. Schmelzpunkt 27°. Siedepunkt 168°. Zwei Methoxylgruppen. Seine Salze fluorescieren.

4. **Jambosin.** $C_{10}H_{15}NO_3$. — In der Rinde von *Myrtus Jambosa* H. B. K. (Myrtaceae). Krystalle vom Schmelzpunkt 77°, in Alkalien löslich.

5. **Cacteenalkaloïde.** — In verschiedenen Arten der Gattung *Anhalonium* (Fam. der Cacteen) finden sich folgende Alkaloïde, die in der Pflanze an Äpfelsäure gebunden sind:

a) *Anhalin*, $C_{10}H_{17}NO$. Prismen. Schmelzpunkt 115°.

b) *Mezcalin*, $C_{11}H_{17}NO_3$. Nadeln. Schmelzpunkt 151°. In Wasser löslich. Enthält drei Methoxyle und ein *N*-Methyl. Tertiäre sehr starke Base.

c) *Anhalonin*, $C_{12}H_{15}NO_3$. Sekundäre Base. Nadeln vom Schmelzpunkt 85°. Siedet unzersetzt. Enthält ein Methoxyl und kein Hydroxyl. Seine Salze sind linksdrehend.

d) *Anhalonidin*, $C_{12}H_{15}NO_3$. Nadeln vom Schmelzpunkt 160°. In Wasser leicht löslich. Enthält zwei Methoxyle, aber weder Hydroxyl noch *N*-Methylgruppen. Inaktiv.

e) *Lophophorin*, $C_{13}H_{17}NO_2$. Öl. Inaktiv. Besitzt ein Methoxyl, aber kein *N*-Methyl. Sehr giftig.

f) *Pellotin*, $C_{13}H_{19}NO_3$. Tafeln, Schmelzpunkt 110°. Unlöslich in Wasser. Löslich in organischen Solventien. Tertiäre Base. Wirkt narkotisch. Enthält ein Hydroxyl, ein *N*-Methyl und zwei Methoxyle. Liefert bei der Destillation über Zinkstaub oder Natronkalk Trimethylamin.

6. **Carpaïn.** $C_{14}H_{25}NO_2$. — In den Blättern von *Carica Papaya* L. (Passifloraceae). Rhombische Prismen. Schmelzpunkt 121°. Sublimationsfähig. In Alkali unlöslich. Sekundäre Base. Rechtsdrehend. Enthält ein Hydroxyl. Geschmack sehr bitter.

7. **Chrysanthemin.** $C_{14}H_{28}N_2O_3$. In den Blüten von *Chrysanthemum cinerariaefolium* Vis. (Compositae); die Blüten werden im gepulverten Zustande als Insektenpulver verwandt. — Zerfliefsliche Nadeln. Zweisäurige Basis. Inaktiv. Enthält ein Hydroxyl und eine NH-Gruppe. Bei der Destillation über Natronkalk entsteht Trimethylamin und eine Pyridinbase. Durch Oxydation entsteht Trimethylamin und Bernsteinsäure. Beim Erhitzen mit Ätzkali bilden sich als Zersetzungsprodukte Trimethylamin, γ-Oxybuttersäure und eine Säure, $C_5H_{10}N{-}COOH$ (Piperidincarbonsäure). Konzentrierte Jodwasserstoffsäure bildet beim Erhitzen Alkylhalogene und eine Methylpiperidincarbonsäure. Auch durch überhitzten Wasserdampf entstehen aus dem Chrysanthemin Piperidinderivate.

8. **Caffearin.** $C_{14}H_{16}N_2O_4$. — Im Kaffeebaum, *Coffea arabica* L. (Rubiaceae). Zerfliefsliche Nadeln. In Wasser sehr löslich. Schmelzpunkt 140°. Einsäurige Base. Inaktiv. Wirkt narkotisch.

9. **Eserin** *(Physostigmin)*. $C_{15}H_{21}N_3O_2$. — In den Calabar-Bohnen, dem Samen von *Physostigma venenosum* Balf. (Leguminosae). Prismen. Schmelzpunkt 105—106°. Tertiäre, einsäurige Base. Reagiert stark

alkalisch. Linksdrehend. Ausnehmend giftig. Erzeugt Pupillenkontraktion und wirkt myotisch. Enthält ein Hydroxyl und zwei *N*-Methylgruppen. Giebt beim Kochen mit Kali oder bei der Zinkstaubdestillation Methylamin.

10. **Matrin.** $C_{15}H_{24}N_2O$. — In der Wurzel von *Sophora angustifolia* Sieb. (Leguminose). Schmelzpunkt 80°. Rechtsdrehend. Leicht löslich in Wasser.

11. **Pillijanin.** $C_{15}H_{24}N_2O$. — Im *Lycopodium Saururus* Lam. (Lycopodiaceae). Nadeln vom Schmelzpunkt 64—65°, leicht löslich in Wasser. Sehr giftig. Wirkt purgierend und brechenerregend.

12. **Piperovatin.** $C_{16}H_{21}NO_2$. — Im *Piper ovatum* Vahl. (Piperaceae). Nadeln vom Schmelzpunkt 123°. Sehr schwache Base, inaktiv, reagiert neutral. Liefert beim Erhitzen mit Wasser auf 160° eine Pyridinbase.

13. **Paricin.** $C_{16}H_{18}N_2O$. — In der Rinde von *Cinchona succirubra* Pav. (Rubiaceae), in welcher Rinde sich aufserdem die hauptsächlichsten anderen Chinaalkaloïde finden. Gelbes Pulver, amorph; Schmelzpunkt 130°. Einsäuerige Base, inaktiv. Unterscheidet sich von den anderen Chinaalkaloïden durch eine ganz abweichende chemische Zusammensetzung.

14. **Ricinin.** $C_{17}H_{18}N_4O_4$. — In den Samen von *Ricinus communis* L. (Euphorbiaceae). Tafeln vom Schmelzpunkt 194°; sublimiert. Neutrale Reaktion. Inaktiv. Wird durch Alkali in Methylalkohol und *Ricininsäure* $C_{15}H_{14}N_4O_4$ gespalten.

15. **Bebeerin** (Bebirin, Pelosin) $C_{18}H_{21}NO_3$. — In der Rinde von *Nectandra Rodiaei* Schomb.; im *Cissampelos Pareira* L. (Menispermaceae), und *Hernandia sonora* L. (Laurinaceae). Amorphes Pulver, das aber beim Umkrystallisieren aus Methylalkohol in eine isomere Modifikation übergeht, die krystallisiert und bei 214° schmilzt. Diese Krystalle werden durch Lösen in Chloroform oder einem anderen Lösungsmittel wieder in die amorphe Modifikation vom niedrigeren Schmelzpunkt zurückverwandelt. Löslich in den Alkalien; linksdrehend. Schmelzpunkt 180°, wirkt fieberwidrig. Tertiäre Base. Enthält kein Carboxyl, aber ein Methoxyl, ein *N*-Methyl und ein Hydroxyl. Liefert bei der Destillation über Ätzkali Methylamin und Pyrrol; mit Zinkstaub destilliert bildet sich *o*-Kresol und Methylamin. Salpetersäure wirkt auf Bebeerin substituierend ein.

Das Alkaloïd *Buxin* $C_{18}H_{21}NO_3$ aus der Rinde von *Buxus sempervirens* L. (Buxaceae), das mit dem Bebeerin bisher für identisch gehalten wurde, scheint von demselben doch verschieden zu sein.

16. **Senecionin.** $C_{18}H_{26}NO_6$. — Im Kreuzkraut (*Senecio vulgaris* L., (Compositae). Krystallisiert, linksdrehend.

17. **Nupharin.** $C_{18}H_{24}N_2O_2$. — Im Rhizom der gelben Seerose (*Nuphar luteum* Sibth) (Nymphaeaceae). Amorph und inaktiv.

18. **Alkaloïde der Pereirorinde** (*Geissospermum Vellosii* Allem. (Apocynaceae), als Fiebermittel gebraucht.

a) *Pereirin,* $C_{19}H_{24}N_2O$. Amorph. Schmelzpunkt 124°. Einsäurig.

b) *Geissospermin,* $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H_2O$. Prismen vom Schmelzpunkt 160°. Einsäurige Base, linksdrehend.

c) *Vellosin,* $C_{23}H_{28}N_2O_4$. Tafeln vom Schmelzpunkt 189°. Einsäurige tertiäre Base, rechtsdrehend, sehr giftig. Enthält zwei Methoxyle.

19. **Alkaloïde der Angosturarinde** (*Galipea Cusparia* Rut. (Diosmeae), als Fiebermittel angewandt. Enthält die folgenden vier tertiären Basen (im freien Zustand), die alle krystallisiert sind:

a) *Cusparin,* $C_{20}H_{19}NO_3$. Schmelzpunkt 92°. Wird durch Ätzkali in eine aromatische Säure und in einen basischen Körper zersetzt.

b) *Cusparidin,* $C_{19}H_{17}NO_3$. Schmelzpunkt 79°.

c) *Galipin,* $C_{20}H_{21}NO_3$. Schmelzpunkt 115°.

d) *Galipidin,* $C_{19}H_{19}NO_3$. Schmelzpunkt 110°.

20. **Achillëin.** $C_{20}H_{38}N_2O_{15}$. — Im *Achillea Millefolium* L. und *A. moschata* Jacq. (Compositae). Amorphe Masse von braunroter Farbe, zerfliefslich, in Wasser mit gelber Farbe löslich. Wird beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in einen Zucker, in Ammoniak in eine flüchtige aromatische Verbindung und in eine amorphe Base von der Formel $C_{11}H_{17}NO_4$, das *Achilletin* zersetzt.

21. **Alkaloïde des Schöllkrauts.** — Die folgenden Papaveraceen: das Schöllkraut (*Chelidonium majus* L), *Sanguinaria canadensis* L., *Stylophoron diaphyllum* Nutt., *Bocconia frutescens* Wild. und *Macleya cordata* R. Br. enthalten aufser dem Protopin (S. 262) folgende sechs Alkaloïde, die in der Pflanze an Apfelsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure und Chelidonsäure (S. 19) gebunden sind.

a) *Chelidonin,* $C_{20}H_{19}NO_5 + H_2O$. Tafeln oder Nadeln vom Schmelzpunkt 135—136°. Tertiäre Base. Farblose Salze. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht Oxalsäure und Methylamin. Nicht giftig. Enthält ein Hydroxyl und ein *N*-Methyl, aber kein Methoxyl.

b) *Chelerythrin,* $C_{21}H_{17}NO_4$. Krystalle vom Schmelzpunkt 203°. Seine Salze sind gelb und fluorescieren violett; im Geschmack brennend. In Pulverform reizt es zum Niesen. Inaktiv. Enthält zwei Methoxyle.

c) *Sanguinarin*, $C_{20}H_{15}NO_4 + H_2O$. Nadeln vom Schmelzpunkt 213°. Seine Salze sind rot gefärbt mit violetter Fluorescenz. Schmeckt scharf. Zum Niesen reizend. Inaktiv. Ein Methoxyl.

d) α-Homochelidonin, Schmelzpunkt 182°.

e) β-Homochelidonin, Schmelzpunkt 159°.

f) γ-Homochelidonin, Schmelzpunkt 169°.

Diese drei letzten Alkaloïde besitzen alle dieselbe Formel $C_{21}H_{21}NO_5$; sie sind krystallisiert und enthalten zwei Methoxyle.

22. **Fumarin.** $C_{21}H_{19}NO_4$. — In *Fumaria officinalis* L. (Fumariaceae). Prismen vom Schmelzpunkt 199°. Optisch inaktiv.

23. **Rhoeadin.** $C_{21}H_{21}NO_6$. — Im Mohn (*Papaver Rhoeas* L., F. (Papaveraceae). Prismen vom Schmelzpunkt 232°. Schwache Base. Sublimiert im Kohlensäurestrom. Ungiftig.

24. **Artarin.** $C_{21}H_{23}NO_4$. — In der Rinde von *Xanthoxylum Senegalense* DC. (Xanthoxyleae). Amorphes Pulver von rötlich-grauer Farbe, Schmelzpunkt 240° unter Zersetzung. Gelbe Salze.

25. **Abrotin.** $C_{21}H_{22}N_2O$. — In *Artemisia Abrotanum* L. (Compositae). Nadeln in heifsem Wasser leicht löslich; die Lösung zeigt blaue Fluorescenz. Zweisäurige Base.

26. **Alkaloïde der Quebracho-Rinden.** — Die Rinde von *Aspidosperma Quebracho* Schlecht. (Apocynaceae) wird als Fiebermittel gebraucht und enthält die folgenden sechs Alkaloïde als gerbsaure Salze;

a) *Quebrachin*, $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Nadeln, Schmelzpunkt 214—216°. Rechtsdrehend; in Wasser unlöslich.

b) *Hypoquebrachin*, $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Gelber Firnis, Schmelzpunkt gegen 80°. Gelbe Salze.

c) *Quebrachamin*, Blättchen; Schmelzpunkt 142°.

d) *Aspidospermin*, $C_{22}H_{30}N_2O_2$. Prismen; Schmelzpunkt 205—206°. Sehr schwache Base, linksdrehend; reagiert neutral; in Wasser sehr schwer löslich. Zersetzt sich durch Kochen mit Ätzkali unter Entwicklung von Pyridin- und Chinolin ähnlich riechenden Basen.

e) *Aspidospermatin*, $C_{21}H_{28}N_2O_2$. Nadeln, in Wasser ziemlich löslich. Schmelzpunkt 162°. Linksdrehend.

f) *Aspidosamin*, $C_{22}H_{28}N_2O_2$. Flockiger Niederschlag, Schmelzpunkt gegen 100°.

Die Payta-Rinde, von einem Baume der Gattung *Aspidosperma*, enthält das *Paytin*, $C_{21}H_{24}N_2O + H_2O$ (Prismen, Schmelzpunkt 156°, linksdrehend) und das *Paytamin*, $C_{21}H_{24}N_2O$ (amorph).

Die Rinde von Quebracho colorado *(Loxopterygium Lorentzii,* Griesebach, (Terebinthaceae) enthält als wirksames Prinzip das *Loxopterygin,* $C_{28}H_{34}N_2O_2$, amorph, schmilzt bei 81°, zersetzt sich bei höherer Temperatur und bildet dabei anscheinend Chinolin.

Alle diese Alkaloïde sind einsäurige Basen.

27. **Alkaloïde der Alstonia-Rinde** (Apocynaceae). Diese werden als Fiebermittel angewandt. *Alstonia constricta* Muell. enthält:

a) *Alstonin (Chlorogenin),* $C_{21}H_{20}N_2O_4 + 3^1/_2 H_2O$. Braune Masse, amorph, in Wasser löslich. Schmilzt wasserfrei bei etwa 195°.

b) *Porphyrin,* $C_{21}H_{25}N_3O_2$. Schmelzpunkt 97°.

Die Lösungen dieser beiden Alkaloïde zeigen blaue Fluorescenz.

Die *Alstonia spectabilis* R. Br. und *A. scholaris* R. Br. enthalten:

c) *Ditamin,* $C_{16}H_{19}NO_2$. Amorphes Pulver. Schmelzpunkt 75°.

d) *Echitamin (Ditaïn),* $C_{22}H_{28}N_2O_4 + 4H_2O$. Prismen; Schmelzpunkt 206° unter Zersetzung; leicht löslich in Wasser. Linksdrehend. Sehr stark basisch; vielleicht ist es eine quaternäre Base.

e) *Echitenin,* $C_{20}H_{27}NO_4$. Amorphe Substanz; bräunlich.

Alle diese Alkaloïde sind einsäurige Basen.

28. **Hymenodictin.** $C_{23}H_{40}N_2$. — In der Rinde von *Hymenodictyon excelsum* Wall. (Rubiaceae). Nadeln; Schmelzpunkt 66°. Zweisäurige und bitertiäre Base.

29. **Aribin.** $C_{23}H_{20}N_4 + 8H_2O$. — In der Rinde von *Arariba rubra* Mart. (Rubiaceae). Prismen; Schmelzpunkt der wasserfreien Base 229°; sublimiert unzersetzt. Starke Base, inaktiv, zweisäurig und bitertiär.

30. **Yohimbin.** $C_{23}H_{32}N_2O_4$. — In der Rinde und in den Blättern des *Yohimbé* oder *Yumbehoa*-Baumes (Rubiaceae). Weifse Nadeln; Schmelzpunkt 234°. Rechtsdrehend. Einsäurige tertiäre Base. Enthält ein Hydroxyl (Acetylverbindung) und ein Methoxyl. Bei der Oxydation mit chlorsaurem Kali entsteht Ameisensäure; mit Kaliumpermanganat die *Yohimbinsäure,* $C_{20}H_{24}N_2O_6$ und die *Noryohimbinsäure,* $C_{19}H_{20}N_2O_7$. Phenylhydrazin ist ohne Einwirkung.

Die Salze des Yohimbins bilden sich unter gleichzeitigem Austritt eines Moleküls Wasser. Neben dem Yohimbin findet sich ein Nebenalkaloïd, das

Yohimbenin, $C_{35}H_{45}N_3O_6$. Amorph; 2 Methoxyle.

31. **Conessin** *(Wrightin)* $C_{24}H_{40}N_2$. — Als gerbsaures Salz in der Rinde und in den Samen von *Wrightia antidysenterica* R. Br., von *Holarrhena africana* DC. und *H. antidysenterica* Wall. (Apocynaceae)

enthalten. Nadeln, Schmelzpunkt 122°, sublimierbar. Zweisäurige und ditertiäre Base.

32. **Alkaloïde der Staphisagrin-Samen.** *(Delphinium Staphiagria* L., Ranunculaceae*)*

Delphinin, $C_{22}H_{35}NO_6$. — Tafeln, Schmelzpunkt 120°. Inaktiv. Sehr giftig; von ähnlicher Wirkung wie das Veratrin und das Akonitin; schwache Base.

a) *Delphinoïdin,* $C_{25}H_{42}NO_4$. Amorph. Schmelzpunkt 110—120°. Inaktiv.

b) *Delphisin,* $C_{27}H_{46}N_2O_4$. Krystalle, Schmelzpunkt 189°.

c) *Staphisagrin,* $C_{22}H_{33}NO_5$. Amorph. Schmelzpunkt gegen 90°. Inaktiv.

33. **Alkaloïde der Wurzel vom gelben Jasmin** *(Gelsemium sempervirens* Pers., Apocynaceae).

Gelsemin, $C_{24}H_{28}N_2O_4$. — Krystalle vom Schmelzpunkt 45° in Alkalien löslich. Einsäurige starke Base; sehr giftig.

Gelseminin, $C_{22}H_{26}N_2O_3$. — Krystallisiert; Schmelzpunkt 172°. Einsäurige tertiäre Base; löslich in Alkali. Enthält keine OCH_3-Gruppe.

34. **Paucin.** $C_{27}H_{39}N_5O_5 + 6^1/_2H_2O$. — In der Pauconufs, der Frucht von *Pentaclethra macrophylla* Benth. (Leguminose). Gelbe Blätter; in Wasser und in Alkalien löslich; Schmelzpunkt 126°. Zweisäurige Base. Wird durch konzentrierte Salzsäure oder durch Natronlauge in Dimethylamin und Pyridinbasen zersetzt.

35. **Erythrophleïn.** $C_{28}H_{43}NO_7$ oder $C_{28}H_{45}NO_7$. — In der Wurzel von *Erythrophloeum guinense* Dow. (Leguminose). Krystallisierte Verbindung, sehr giftig, zeigt Digitalinwirkung. Wird durch konzentrierte Salzsäure in Methylamin und in *Erythrophleinsäure* $C_{27}H_{38}O_7$ gespalten.

36. **Alkaloïde der Samen von Vicia sativa L. und Vicia Faba minor** (Leguminosae). *Vicin.* $C_{28}H_{51}N_{11}O_{21}$ oder $(C_8H_{15}N_3O_6)$. - Ist in der Runkelrübe enthalten. Nadeln; in verdünntem Alkali löslich. Wird durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in sogenanntes *Divicin,* Ammoniak und Zucker gespalten. Bei der Kalischmelze entsteht Ammoniak und Cyankalium

Convicin, $C_{10}H_{15}N_3O_7 + H_2O$. — Blättchen. Durch Einwirkung von Mineralsäuren entsteht Alloxantin.

37. **Emetin.** $C_{30}H_{40}N_2O_5$. — In der Wurzel von *Cephaelis Ipecacuanha* Wild. (Rubiaceae). Amorphes Pulver; Schmelzpunkt 70°. Wirkt brechenerregend. Zweisäurige und bitertiäre Base; optisch inaktiv.

Enthält ein Hydroxyl und vier Methoxyle. Wird durch Ätzkali unter Bildung von Ammoniak und Chinolinbasen zersetzt.

38. **Lycopodin.** $C_{32}H_{52}N_2O_3$. — Im *Lycopodium complanatum* L. (Lycopodiaceae). Prismen; Schmelzpunkt 114—115°. Zweisäurige Base.

39. **Imperialin.** $C_{35}H_{60}NO_4$. — In den Zwiebeln von *Fritillaria imperialis* L. (Liliaceae). Nadeln; Schmelzpunkt 254°. Linksdrehend.

40. **Ergotinin.** $C_{35}H_{40}N_4O_6$. — Im Mutterkorn. Prismen, in überschüssigem Kali löslich. Zeigt in wässeriger Lösung eine violette Fluorescenz. Schwache Base, einsäurig; rechtsdrehend. Wirkt blutstillend.

41. **Taxin.** $C_{37}H_{51}NO_{10}$. — In den Samen und Blättern des Eibenbaumes (*Taxus baccata* L. Conifere). Amorphes Pulver, Schmelzpunkt 82°. Tertiäre Base. Narkoticum.

42. **Solanin.** $C_{42}H_{75}NO_{15}$. — In den Beeren des Nachtschattens (*Solanum nigrum* L., Solanaceae); im Bittersüſs (*S. Dulcamara* L.) in den Kartoffelkeimen (*S. tuberosum* L.). Seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 235°. Sehr schwache Base; ziemlich giftig. Enthält kein Methoxyl, aber sechs Hydroxyle. Bei der Spaltung mit verdünnten Säuren entsteht Zucker und *Solanidin* $C_{26}H_{41}NO_2$.

Nachtrag und Berichtigungen.

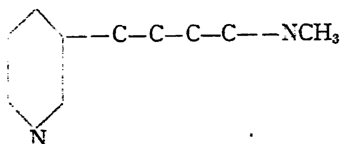
S. 16. Mohr (B. **33**, 1114) hat das *$\alpha\alpha_1$-Dimethyl $\beta\beta_1$-Diaminopyridin* aus dem entsprechenden Lutidindicarbonsäurehydrazid erhalten.

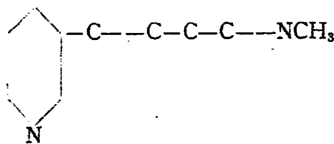
S. 64. Ladenburg und Scholtz (B. **33**, 1081) zeigen die Darstellung der *$\alpha\alpha_1$-Methylpyridincarbonsäure* (s. auch Pinner und Levin B. **33**, 1230).

S. 116. Reihe 11 von unten sind die Worte „Arecolin, Cocaïn" wegzulassen.

S. 120. Reihe 11 von unten statt: „und Granatwurzelrindealkaloïde" soll es heifsen: „und im weiteren Anschlufs daran die Granatwurzelrindealkaloïde".

S. 153. statt: soll:





S. 176. Reihe 8 von unten statt: „erst zu" soll: „zuerst".

S. 196. Reihe 5 von oben statt: „Hydroxylgruppe" soll: „Alkoholgruppe".

S. 201. statt:



$$HOOC-CH_2-CH_2=CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

Pimelinsäure.

soll:



$$HOOC-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$

Pimelinsäure.

S. 209. Reihe 12 von oben statt: „$C_{13}H_{24}NO_2$" soll: „$C_{13}H_{24}N_2O$".

S. 211. Reihe 11 von unten statt: „Liebermann" soll „Liebermann und Giesel".

S. 212. Die richtige Zusammensetzung des *Cocamins* $C_{19}H_{23}NO_4$ wurde zuerst von Liebermann festgestellt — nicht von Hesse, der dafür die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ angegeben hatte.

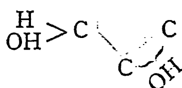
S. 224. Einhorn (A. **317**, 26) sieht als den Träger der physiologischen Wirksamkeit des Cocaïns die geeignete Kombination der Benzoylgruppe mit der Carboxymethylgruppe an.

S. 229. Willstätter (B. **33**, 1260) bestätigt durch die Synthese der *Hygrinsäure* die Konstitution derselben als *N*-Methyl-*α*-Pyrrolidincarbonsäure.

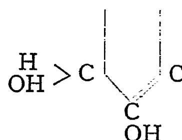
S. 245. Pschorr und Sumuleanu (B. **33**, 1810) gelang die Synthese des *Dimethylmorphols*, wodurch die von Vongerichten bisher vermutete Konstitution des Morphols bewiesen wird (s. auch Vongerichten B. **33**, 1824).

S. 250 und 251. In den Formelbildern

statt:



soll:



682

Register.